— UNIVERSITÉ DE BORDEAUX —

Année scolaire 1969

N° 1

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR EN PHARMACIE

(Diplôme d'État)

PAR

Michel GOURSOLLE

PHARMACIEN

DIPLOMÉ D'ÉTUDES SUPÉRIEURES DE CONTROLE PHYSICO-CHIMIQUE DES MÉDICAMENTS

DIPLOMÉ D'ÉTUDES SUPÉRIEURES DE PHARMACODYNAMIE ET D'ESSAIS BIOLOGIQUES

DIPLOMÉ D'ÉTUDES APPROFONDIES DE PHYSICO-CHIMIE STRUCTURALE

ASSISTANT A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

né à Périgueux (Dordogne), le 17 mai 1940

1re Thèse : MISE AU POINT DE PROGRAMMES DE CALCULS CRISTALLOGRAPHIQUES : APPLICATION A LA STRUCTURE CRISTALLINE DE LA PROPYL-2 THIOCARBAMOYL-2 PYRIDINE

2me Thèse : *Question proposée par la Faculté :* Analyse thermique différentielle.

Soutenues le 23 mai 1969, devant la Commission d'Examen :

Examinateurs de la thèse		
	MM. COLLETER, Professeur	*Président.*
	CASTAGNOU, Professeur	*Juges.*
	GADRET, Maître de conférences à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Poitiers	*Juges.*
	GAY, Professeur à la Faculté des Sciences de Bordeaux	*Juges.*

— 1969 —

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547320_0026

— UNIVERSITÉ DE BORDEAUX —

Année scolaire 1969

N° 1

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR EN PHARMACIE

(Diplôme d'État)

PAR

Michel GOURSOLLE

PHARMACIEN

DIPLOMÉ D'ÉTUDES SUPÉRIEURES DE CONTROLE PHYSICO-CHIMIQUE DES MÉDICAMENTS

DIPLOMÉ D'ÉTUDES SUPÉRIEURES DE PHARMACODYNAMIE ET D'ESSAIS BIOLOGIQUES

DIPLOMÉ D'ÉTUDES APPROFONDIES DE PHYSICO-CHIMIE STRUCTURALE

ASSISTANT A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

né à Périgueux (Dordogne), le 17 mai 1940

1re Thèse : MISE AU POINT DE PROGRAMMES DE CALCULS CRISTALLOGRAPHIQUES : APPLICATION A LA STRUCTURE CRISTALLINE DE LA PROPYL-2 THIOCARBAMOYL-2 PYRIDINE

2me Thèse : *Question proposée par la Faculté :* Analyse thermique différentielle.

Soutenues le 23 mai 1969, devant la Commission d'Examen :

Examinateurs de la thèse

MM. COLLETER, Professeur .... *Président.*

CASTAGNOU, Professeur ....

GADRET, Maître de conférences à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Poitiers .... *Juges.*

GAY, Professeur à la Faculté des Sciences de Bordeaux ....

— 1969 —

UNIV. LEIDEN BIBL.

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. G. PORTMANN, R. SIGALAS.
DOYEN : M. F. TAYEAU. — ASSESSEURS : MM. J. MASQUELIER, P. LAUMONIER.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. CHARRIER, DUBREUIL, CREYX, DARGET, R. SIGALAS, G. PORTMANN, M. RIVIÈRE, R. GIRARD, C. PIFFAULT, R. FABRE, R. DUFOUR, P. FOURMENT, E. AUBERTIN, X. J. DUBECQ, L. MASSÉ, A. LACHAPÈLE, G. VITTE.

MAITRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ HONORAIRE : M. BERGER.

PROFESSEURS TITULAIRES

MM.	
P. DELMAS-MARSALET....	Clinique des maladies nerveuses et mentales.
P. DERVILLÉE............	Médecine légale et Médecine du travail.
R. MANDOUL..............	Zoologie et parasitologie.
R. CASTAGNOU...........	Toxicologie et hygiène appliquée.
J. REBOUL................	Carcinologie.
P. MESNARD..............	Chimie organique et Chimie analytique.
R. GRANDPIERRE.........	Physiologie.
P. BROUSTET..............	Clinique médicale cardiologique.
N.........................	Clinique chirurgicale.
F. TAYEAU................	Biochimie médicale A.
G. MAYER.................	Histologie et embryologie.
P. BLANQUET.............	Physique nucléaire appliquée et radiobiologie.
R. SARIC..................	Clinique médicale.
L. POUYANNE.............	Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique.
J.-J. DUBARRY...........	Hydro-climatologie thérapeutique et clinique des maladies de l'appareil digestif.
F.-J. TRAISSAC............	Clinique thérapeutique.
R. MAHON.................	Clinique d'accouchements.
R. PAUTRIZEL............	Immunologie et biologie parasitaire.
Mlle G. ROUGIER..........	Biologie appliquée à l'éducation physique et aux sports.
G. MOUSTARDIER..........	Bactériologie.
E. BESSIÈRE...............	Clinique ophtalmologique.
H. LEGER.................	Anatomie pathologique.
J. MASQUELIER...........	Matière médicale.
G. MORETTI...............	Clinique médicale propédeutique et médecine tropicale.
N.........................	Clinique oto-rhino-laryngologique.
P. LAUMONIER............	Clinique chirurgicale pleuro-pulmonaire.
J. LENG-LÉVY.............	Clinique médicale et des maladies infectieuses.
R. LETAC..................	Pathologie et recherche chirurgicales.
R. QUILICHINI.............	Pharmacie galénique.
E. NEUZIL.................	Biochimie médicale B.
R. STOLL..................	Biologie.
J. LANGE..................	Clinique urologique.
P. FRÉOUR................	Hygiène et Clinique de pneumophtisiologie.
F. RIGAUD................	Anatomie.
J. FAURE..................	Médecine expérimentale et physiopathologie.
G. DUBOURG..............	Clinique chirurgicale des maladies cardiaques.
J. VILLAR.................	Clinique gynécologique.
P. LE COULANT...........	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.
M. BERGOUIGNAN.........	Pathologie nerveuse et mentale.
J. DUHAMEL...............	Physique médicale et pharmaceutique.
R. BABIN..................	Pharmacie chimique.
H. CHOUSSAT.............	Pathologie médicale.
L. CHASTRUSSE...........	Clinique obstétricale.
P. VERGER................	Clinique médicale des maladies des enfants.
F. LAPORTE...............	Chirurgie générale.
R. TINGAUD...............	Clinique chirurgicale.
H. LAUBIE................	Botanique et cryptogamie.
Cl. RICHIR.................	Anatomie pathologique.
R. GOLSE..................	Chimie générale et Chimie minérale.
J. BAILENGER.............	Zoologie et biologie animale.
J.-Cl. COLLETER...........	Chimie analytique.
H. BRICAUD...............	Médecine générale.
P. BENOIT.................	Clinique odonto-stomatologique.
Cl. MARTIN-DUPONT......	Clinique néphrologique
J. CANELLAS..............	Pharmacodynamie et hydrologie.
R. CANIVENC..............	Histologie.
G. DELORME..............	Electroradiologie.
J. DEPAULIS..............	Séméiologie chirurgicale.
J. RIVIÈRE................	Séméiologie médicale.
P. DARMAILLACQ	Chirurgie générale.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.	
J. DAVID-CHAUSSÉ	Médecine générale.
J. MARQUEVIELLE	Biochimie médicale.
H. DULONG DE ROSNAY	Bactériologie.
M. BLANC	Neuro-psychiatrie.
Cl. MASSÉ	Chirurgie générale.
R. MARAUD	Histologie et embryologie.
P. DU PASQUIER	Bactériologie.
J. STAEFFEN	Médecine générale.
J.-P. DUBECQ	Obstétrique.
R. CROCKETT	Chimie organique et chimie analytique.
G. NEVERRE	Physiologie.
J. MEUNIER	Histologie.
A. SERISÉ	Hygiène.
P. FERRET-BOUIN	Physique médicale.
J. VIDEAU	Anatomie.
R. CASTAING	Médecine générale et thérapeutique.

MAITRES DE CONFERENCES AGRÉGÉS :

MM.	
P. BLANCHOT	Médecine générale.
L. DOUTRE	Chirurgie générale.
R. JENSEN	Chimie biologique.
P. LOISEAU	Neuro-psychiatrie.
J. BROUSSIN	Electroradiologie.
R. TESSIER	Pneumo-phtisiologie.
Mme J. SÉCHET	Biochimie médicale.
C. LAGARDE	Carcinologie.
C. BÉRAUD	Thérapeutique.
H. LAZARINI	Médecine légale et Médecine du travail.
J. SOUMIREU-MOURAT	Obstétrique.
G. CABANIEU	Médecine générale.
R. LE LOURD	Pneumo-phtisiologie.
L. COURAUD	Chirurgie générale.
J. BENTÉGEAT	Hématologie.
Cl. VRIGNAUD	Physique pharmaceutique.
P. SOURREIL	Dermato-vénéréologie.
L. ARNÉ	Médecine générale et thérapeutique.
Cl. MARTIN	Pédiatrie.
R. BAUTE	Cryptogamie.
V. DARGELOS	Microbiologie.
Mlle S. LARCEBAU	Toxicologie.
C. WONÉ	Médecine générale et thérapeutique.
J. JULIEN	Médecine générale et thérapeutique.
J.-J. BATTIN	Pédiatrie.
M. DALLOCCHIO	Cardiologie et maladies vasculaires.
J. AUBERTIN	Maladies infectieuses.
P. VÉRIN	Ophtalmologie.
M. GOT	Neuro-chirurgie.
J. TAVERNIER	Electroradiologie : diagnostic et thérapeutique.
J. VINCENT	Physiologie et explorations fonctionnelles.
L. CHEVAIS	Anesthésiologie.
G. GILLARDEAU	Anesthésiologie.
J. HONTON	Orthopédie et traumatologie.
M. BOMBART	Orthopédie et traumatologie.
A. HUGUES	Cancérologie.
M. SABATHIÉ	Anesthésiologie.

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

MM.	
M. PORTMANN	Oto-rhino-laryngologie.
F. BALLANGER	Urologie.
P. BIRBIS	Chirurgie générale.
J.-P. CALAMEL	Chirurgie générale.
L. TEXIER	Dermato-syphiligraphie.
H. POUYANNE	Neuro-chirurgie.
R. GENESTE	Orthopédie.
F. FONTAN	Chirurgie générale.
J. LASSERRE	Orthopédie.

... / ...

AGRÉGÉS LIBRES

MM.

G. FAUGÈRE...............	Obstétrique.
M. L'ÉPÉE..................	Médecine légale.
H. CABANIÉ................	Anatomie.
L. CORCELLE	Ophtalmologie.

CHARGÉS DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFÉRENCES :

MM.

P. BONJEAN................	Anatomie.
M. LAHOURCADE..........	Parasitologie.
M. SENTENAC.............	Anatomie.
G. DELMON.................	Anatomie pathologique.
J. TRIBOULEY..............	Immunologie, sérologie.
F.-X. MICHELET...........	Stomatologie.
E. JOUZIER	Chimie biologique (Pharmacie).
L. PINSON	Oto-rhino-laryngologie.

Le Conseiller administratif, Chef des services administratifs :
André ARGILAS.

L'Attaché d'administration universitaire, Directeur du cabinet :
Madame M. C. CHAPENOIRE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

A ma femme

A mes parents

A mes beaux-parents

A tous mes amis

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur J.C. COLLETER

Professeur de Chimie Analytique
Chevalier des palmes Académiques

Depuis le début de nos études vous nous avez accueilli dans votre laboratoire. Vous nous avez ouvert la voie de la recherche en nous initiant, avec beaucoup de patience. Vous n'avez jamais cessé par la suite de nous prodiguer vos conseils et vous nous avez inspiré le sujet de ce travail.

Votre affectueuse bienveillance à notre égard ne s'est jamais démentie. Permettez-nous de vous assurer de notre profonde reconnaissance et de notre entier dévouement.

A NOS JUGES

Monsieur M. GADRET

Maître de Conférences agrégé de Chimie Analytique
Docteur en Pharmacie (Etat)
Licencié ès Sciences

C'est pour nous une grande joie que vous ayez accepté de juger ce travail. Nous avons trouvé en vous un maître aussi bon que compétent et avons toujours bénéficié de vos conseils judicieux.

Soyez assuré de notre gratitude.

Monsieur le Professeur R. CASTAGNOU

Professeur de Toxicologie et Hygiène appliqué
Pharmacien des Hopitaux psychiatriques
Membre de l'Académie de Pharmacie
Chevalier dans l'ordre du Mérite National
Officier des Palmes Académiques

Qui nous fait le grand honneur de siéger dans notre Jury de Thèse.

Nous tenons à vous exprimer ici notre vive reconnaissance.

Monsieur le Professeur R. GAY

Assesseur à la Faculté des Sciences de Bordeaux
Professeur de Minéralogie et de Cristallographie
Officier des Palmes Académiques

Vous avez bien voulu nous ouvrir les portes de votre laboratoire nous donnant ainsi la possibilité de nous initier au calcul sur ordinateur.Nous avons bénéficié en outre de vos sages conseils lors de la réalisation de ce travail.

Permettez-nous de vous assurer de notre respectueuse gratitude.

C'est pour nous un agréable devoir de remercier nos camarades du laboratoire de Cristallographie de la Faculté des Sciences de Bordeaux. Ils nous ont toujours donné les meilleurs conseils.

Notre gratitude va également à M^r^ et M^me^ DUBIEF. Leur gentillesse et leur compétence ont permis la réalisation pratique de ce travail. Nous tenons à les en remercier tout particulièrement.

x x

x

SOMMAIRE

Pages

INTRODUCTION 1

PREMIERE PARTIE - THEORIE GENERALE 3

CHAPITRE I - PRINCIPES DE LA DETERMINATION DES STRUCTURES CRISTALLINES

1-1 Notions générales 4

1-2 Méthodes de détermination des signes

1-2-1 Fonction de PATTERSON 6
1-2-2 Ponctualisation 7
1-2-3 Analyse de la fonction de PATTERSON 9

CHAPITRE II - METHODE DE L'ATOME LOURD

2-1 Principes 10

2-2 Calcul des $F_c(hkl)$ 11

CHAPITRE III - METHODES D'AFFINEMENT

3-1 Méthode des fonctions différences de COCHRAN 12

3-2 Méthode des moindres carrés

3-2-1 Principe de la méthode 14
3-2-2 Affinement des positions atomiques .. 15
3-2-3 Affinement sur B et K 19
3-2-4 Réalisation pratique de l'affinement 19

DEUXIEME PARTIE - MISE AU POINT DE PROGRAMMES POUR CALCULS CRISTALLOGRAPHIQUES

CHAPITRE I - FACTEURS DE STRUCTURE OBSERVES

1-1 Calculs des intensites des taches de diffraction

Pages

1-1-1 Etalonnage du microdensitomètre....... 22
1-1-2 Détermination pratique des intensités 24
1-1-3 Programme de calcul des intensités 24

1-2 Calcul des facteurs de structure observés.. 25

CHAPITRE II - FACTEURS DE STRUCTURE CALCULES

2-1 Programme de calcul de synthèses de FOURIER tridimensionnelles 27

2-2 Calcul des facteurs de structure calculés pour tous les groupes tricliniques, monocliniques et orthorhombiques.

2-2-1 Calcul du module 29
2-2-2 Calcul de la phase 29
2-2-3 Réalisation du programme 30
2-2-4 Résultats 31

CHAPITRE III - PONCTUALISATION DE LA FONCTION DE PATTERSON 32

TROISIEME PARTIE - APPLICATION A LA DETERMINATION DE LA STRUCTURE CRISTALLINE DU TREVENTIX

CHAPITRE I - CHOIX DE CETTE MOLECULE.................... 35

CHAPITRE II - DONNEES CRISTALLOGRAPHIQUES EXPERIMENTALES

2-1 Préparation - propriétés 37

2-2 Cristallisation.................................. 37

2-3 Obtention des clichés 38

2-4 Résultats

2-4-1 Paramètres cristallins 38
2-4-2 Groupe spatial 39
2-4-3 Mesure des densités de noircissement photographique 40
2-4-4 Calculs du $|F_o(hkl)|$........................ 40

Pages

CHAPITRE III - STRUCTURE DE DEPART ET AFFINEMENT

3-1 Recherche de l'hypothèse de départ

3-1-1 La fonction de PATTERSON 42
3-1-2 Méthode de l'atome lourd 42

3-2 Affinement de la structure par la méthode des moindres carrés

3-2-1 Les atomes d'hydrogène 45
3-2-2 Affinement avec agitation anisotrope 46

CHAPITRE IV - RESULTATS

4-1 Positions atomiques - coefficients d'agitation thermique 47

4-2 La molécule

4-2-1 Distances interatomiques 49
4-2-2 Angles de liaisons 50
4-2-3 Le cycle pyridinique 51
4-2-4 Le groupement thiocarbamoyle 52
4-2-5 Le groupe propyle 54

4-3 La cohésion dans le cristal

4-3-1 Liaisons hydrogène 55
4-3-2 Forces de van der WAALS 56

CONCLUSIONS 59

BIBLIOGRAPHIE 62

INTRODUCTION

De nombreuses études cristallographiques orientées vers la recherche d'analogies structurales, ont été entreprises conjointement à la Faculté des Sciences de BORDEAUX par plusieurs équipes du laboratoire du Professeur GAY et à la Faculté de Médecine et de Pharmacie par le petit groupe de chercheurs auquel nous appartenons.

Ces études portent sur des séries de molécules douées d'activité du même type (barbituriques, phénothiazines, ammoniums quaternaires) ou sur des familles de dérivés biologiquement antagonistes (sulfamides et acide para-amino benzoïque, vitamines K et anti-vitamines K).

La connaissance de la disposition dans l'espace cristallin, des atomes et surtout des intèractions atomiques orientées qu'elles indiquent, peut apporter des éléments d'explication de la similitude ou de l'opposition pharmacodynamiques des molécules.

Dans ce cadre général de recherches qui se poursuivent dans la voie ouverte par Pierre ROMAIN (27) , le Professeur COLLETER nous a confié la mise au point d'un certain nombre de programmes cristallographiques et leur application à la détermination de la structure cristalline d'un médicament antituberculeux.

PREMIERE PARTIE

THEORIE GENERALE

CHAPITRE I

PRINCIPES DE LA DETERMINATION DES STRUCTURES CRISTALLINES

1-1 NOTIONS GENERALES

Déterminer une structure cristalline revient à connaître la densité électronique $\rho(xyz)$ en chaque point de la maille cristalline, défini par ses trois coordonnées dans le système d'axes cristallographiques (*16*). Plus précisément c'est obtenir les coordonnées x_j, y_j, z_j des maxima de la fonction $\rho(xyz)$ qui correspondent aux " positions atomiques ".

La diffraction des rayons X permet de résoudre ce problème indirectement. Comme $\rho(xyz)$ est une fonction tripériodique les rayons X sont diffractés par le réseau cristallin.

A chaque noeud du réseau réciproque de coordonnées numériques (ou indices) h,k,l, correspond un rayonnement diffracté d'intensité I(hkl) mesurable par voie photographique ou grâce à un compteur à scintillation.

Les intensités diffractées conduisent aux modules des facteurs de structures observés $|F_o(hkl)|$.*

(1) $$|F_o(hkl)|^2 = \frac{1}{L\ P} I(hkl)$$

L facteur de LORENTZ et P facteur de polarisation sont déterminés au moyen d'abaques (*15*).

On démontre que la densité électronique s'obtient à partir des facteurs de structure par une transformée de FOURIER :

(2) $$\rho(xyz) = \frac{1}{V} \sum_h \sum_k \sum_l F_o(hkl)\ e^{-i2\pi(hx+ky+lz)}$$

V est le volume de la maille.

Théoriquement h,k,l, prennent toutes les valeurs entières de moins l'infini à plus l'infini. En fait on observe un nombre limité de " réflexions " dont les indices varient entre des limites :

$$h_{min}\ldots h_{max}\ ,\ k_{min}\ldots k_{max}\ ,\ l_{min}\ldots l_{max}.$$

Les facteurs F_o non observés étant faibles, la valeur $\rho(xyz)$ obtenue en les négligeant est peu différente de la valeur réelle. Les facteurs de structure sont des nombres complexes :

$$F(hkl) = |F(hkl)|(\cos\phi + i\ \sin\phi)$$

* F_o, (F observé) sont les valeurs tirées de l'observation.
F_c, (F calculé) sont ceux qui sont tirés du calcul à partir de positions hypothétiques des atomes (voir p.10).

Comme nous connaissons expérimentalement le module $|F(hkl)|$, le problème du calcul de la fonction $\rho(xyz)$ est celui de la détermination des phases ϕ.

Dans le cas des structures centrées ϕ est égal à 0° ou 180°, $\sin\phi = 0$, $\cos\phi = \pm 1$; les facteurs de structure sont donc réels, positifs ou négatifs. Il s'agit donc de déterminer des signes et non des phases.

L'expression (2) s'écrit :

$$(3) \qquad \rho(xyz) = \frac{2}{V} \sum_h \sum_k \sum_l (\pm) F(hkl) \cos 2\pi(hx+ky+lz)$$

Nous nous bornerons aux cas des structures centrées .

1-2 METHODES DE DETERMINATION DES SIGNES

Deux types de méthodes peuvent être utilisées :

Les méthodes directes conduisent aux signes à partir de formules dont la plus générale est celle de SAYRE qui traduit le fait que la densité électronique est toujours positive. C'est la méthode d'addition symbolique de KARLE et KARLE qui donne semble-t-il les meilleurs résultats.

Les méthodes indirectes découlent de l'étude de la fonction de PATTERSON. Nous avons opté pour ces dernières.

1-2-1 FONCTION DE PATTERSON

La fonction de PATTERSON P (uvw) est la transformée de FOURIER du carré des facteurs de structure. Elle est définie comme le carré de convolution de la structure :

(4) $$P(uvw) = \frac{1}{V} \sum_h \sum_k \sum_l |F_o(hkl)|^2 \cos 2\pi\ (hu+kv+lw)$$

u v w sont les coordonnées d'un point de l'espace de PATTERSON.

Chaque maximum de la fonction P(uvw) (pic) correspond à un pseudo atome. Tout vecteur de l'origine de l'espace de PATTERSON à un pseudo-atome est un vecteur équipollent à une distance entre deux des atomes présents dans la maille cristalline.

La fonction de PATTERSON correspond à " l'espace vectoriel " de la structure.

Mais l'interprétation de la fonction de PATTERSON devient difficile lorsque le nombre des atomes est grand. En effet s'il y a N atomes dans la maille, il y a N(N-1) pseudo atomes dans la même maille de la fonction de PATTERSON.

Comme la résolution est imparfaite il y a recouvrement des pseudo-atomes ce qui rend difficile l'étude de l'espace de PATTERSON à moins de recourir à la ponctualisation.

1-2-2 PONCTUALISATION

Ponctualiser cette fonction , c'est passer de la fonction P, relative à la densité électronique ρ , à la distribution de masses correspondantes π (5), relative à la distribution atomique δ (6) :

(5) $$\pi\ (uvw) = \sum_h \sum_k \sum_l |F_s(hkl)|^2 \cos 2\pi\ (hu+kv+lw)$$

(6) $$\delta\ (xyz) = \sum_h \sum_k \sum_l F_s(hkl) \cos 2\pi\ (hx+ky+lz)$$

Il faut faire l'hypothèse que tous les atomes sont semblables de forme, ne différant que par la masse électronique :

$$f_i^{\,2}(hkl) = \bar{f}^2(hkl)\; Z_j^{\,2}$$

Z_j étant le numéro atomique de l'atome j , nous appellerons $\bar{f}(hkl)$ le facteur de forme atomique.

L'expression du facteur de structure devient alors :

$$F(hkl) = \sum_j \sqrt{\bar{f}^2(hkl)}\;.\;Z_j \cos 2\pi\;(hx_j+ky_j+lz_j)$$

On peut alors définir :

$$F_s(hkl) = \frac{F(hkl)}{\sqrt{\bar{f}^2(hkl)}} = \sum_j Z_j \cos 2\pi\;(hx_j+ky_j+lz_j)$$

Pour passer de la fonction de densité ρ à la fonction de distribution atomique δ , c'est-à-dire pour "ponctualiser" ρ, il faut diviser les facteurs de structures F(hkl) par la racine carrée du facteur de "forme atomique". De même,pour passer de la fonction de PATTERSON P à la fonction ponctualisée P_s, il faut diviser $|F_o(hkl)|^2$ par $\bar{f}^2(hkl)$. Comme l'agitation thermique modifie la "forme" de l'atome nous en tiendrons également compte, et on aura :

$$|F_s(hkl)|^2 = \frac{|F_o(hkl)|^2}{\sum_j \bar{f}^2(hkl).e^{-B\left(\frac{\sin\theta}{\lambda}\right)^2}}$$

Par suite de la limitation de spectre et des erreurs sur la mesure des $|F_o(hkl)|$, la ponctualisation ainsi obtenue n'est pas satisfaisante. On a donc introduit une " fonction de modification" divergeant pour des $\frac{\sin\theta}{\lambda}$ croissants (*26*). La formule précédente devient alors :

$$|F_s(hkl)|^2 = \frac{|F_o(hkl)|^2 \left(\frac{\sin\theta}{\lambda}\right)^Q}{\sum_j \bar{f}^2(hkl) \cdot e^{-B\left(\frac{\sin\theta}{\lambda}\right)^2}}$$

dans laquelle Q est un entier positif ou nul.(*14*)

Un programme écrit en langage S.P.S permet d'obtenir les $|F_s(hkl)|^2$ à partir des $|F_o(hkl)|$. Les résultats obtenus permettent une analyse beaucoup plus complète de la fonction de PATTERSON.

1-2-3 ANALYSE DE LA FONCTION DE PATTERSON

On peut montrer que le passage de la fonction de PATTERSON à la densité électronique $\rho(xyz)$ est univoque et la méthode des superposition ou des fonctions minimum (*5*) permet de déterminer les positions atomiques à partir des pics de la fonction de PATTERSON.

Pour analyser la fonction de PATTERSON qui est une fonction à trois dimensions on fera des sections planes parallélement à un plan principal ou des projections parallélement à un axe.On pourra utiliser soit des graphiques avec courbes d'"isodensité" soit des photographies obtenues par calcul analogique grâce au photosommateur de von ELLER (*12*).

CHAPITRE II

METHODE DE L'ATOME LOURD

2-1 PRINCIPE

L'interprétation des fonctions de PATTERSON est simplifiée lorsque la maille contient des "atomes lourds", c'est-à-dire des atomes de numéro atomique nettement plus grand que ceux de la plupart des atomes (par exemple Cl , S , Br dans les composés organiques). Les pseudo-atomes correspondant à un vecteur entre deux atomes lourds de la maille sont nettement plus importants et permettent de trouver les coordonnées de ceux-ci.On obtient donc quelques éléments de la maille cristalline qui peuvent conduire aux autres.

Si nous séparons dans l'amplitude diffractée par le cristal la contribution des "atomes lourds" elle est souvent prépondérante et par conséquent impose son signe au facteur de structure.

La méthode de l'atome lourd consiste à calculer les valeurs $F_{c(L)}$ correspondant aux seuls atomes lourds et à les comparer aux F_o.

Si $|F_{c(L)}|$ est supérieur ou proche des $|F_o|$ on suppose que le signe des F_o est celui de F_c. On obtient alors une transformée de FOURIER qui est d'autant plus conforme à la structure réelle que le nombre de $F_{c(L)}$ imposant leur signe est plus grand.

2-2 CALCUL DES $F_c(hk\ell)$

A partir des coordonnées choisies pour des atomes on peut calculer la valeur correspondante des facteurs de structures calculés F_c par opposition aux facteurs observés F_o. Ils s'obtiennent par la formule de BRAGG :

$$F_c(hkl) = \sum_j f_j \, e^{-B\left(\frac{\sin\theta}{\lambda}\right)^2} (A_j + iB_j)$$

f_j est le facteur de diffusion atomique de l'atome j dont les positions sont x_j, y_j, z_j; il est fonction de $\frac{\sin\theta}{\lambda}$. (32)

A_j+iB_j est un terme caractéristique du groupe de symétrie pour un atome en position x_j, y_j, z_j. $\sum_j$ indique que la somme est étendue à tous les atomes contenus dans une maille.

Dans le cas d'une structure centrée $F_c(hkl)$ est un nombre algébrique, $B_j = 0$.

La structure choisie sur les bases de l'analyse de la fonction de PATTERSON et par la méthode de l'atome lourd n'est pas rigoureusement exacte.

L'amélioration des positions atomiques se fait par deux techniques :

- La méthode des fonctions différences de COCHRAN (7)
- la méthode des moindres carrés.

CHAPITRE III

METHODES D'AFFINEMENT

3-1 METHODE DES FONCTIONS DIFFERENCE DE COCHRAN

La méthode des fonctions différence de COCHRAN renseigne sur les défauts de position des atomes et sur leur agitation thermique.

Pour cela on étudie la transformée de FOURIER des différences algébriques entre les facteurs de structure observés $F_o(hkl)$ et calculés $F_c(hkl)$, affectés des mêmes signes (signes des F_c).

Cette transformée de FOURIER représente la différence de répartition des densités électroniques "observée et calculée":

$$\rho_o\ (xyz) - \rho_c\ (xyz)$$

Par exemple pour la projection sur le plan x,y,O du cristal:

$$\rho_o - \rho_c = \frac{2}{S} \sum_h \sum_k \left(F_o(hk0) - F_c(hk0)\right) \cos 2\pi(hx+ky).$$

Si un atome de la structure se trouve assez près de la position qu'il occupe dans la structure réelle, la différence ($\rho_o - \rho_c$) est négative sur cette position alors qu'elle est positive dans la position de l'atome réel.

Ainsi chaque atome mal placé est marqué dans la fonction ($\rho_o - \rho_c$) par une anomalie positive ou négative reconnaissable à la condition que ces positions ne soient pas trop différentes.

Par contre, on reconnaîtra un atome bien placé à ce que, dans cette position, $(\overline{\rho_o - \rho_c}) = 0$ dans l'ensemble du domaine couvert par l'atome.

Lorsque l'atome est bien placé, la fonction ($\rho_o - \rho_c$) permet également de déterminer si l'agitation thermique dont on a affecté cet atome correspond à la réalité ; si l'agitation thermique est trop forte, cet atome sera marqué par une anomalie négative sur la position atomique entourée d'une auréole positive autour de la position.

L'étude de ces anomalies permet d'améliorer la position et l'agitation thermique de chaque atome, mais seulement si ces atomes ont pu être déjà placés, dans la structure choisie, assez près de la position qu'ils occupent dans la structure réelle.

Les fonctions différence (projections et sections) sont, comme la fonction de PATTERSON, facilement établies grâce au photosommateur de von ELLER.

3-2 METHODE DES MOINDRES CARRES

3-2-1 PRINCIPE DE LA METHODE

Si on possède N grandeurs mesurées F_{o1}, F_{o2}. ..F_{oN}, fonction de 3n variables $x_1, x_2 \ldots x_{3n}$ et si on trouve par le calcul N grandeurs théoriques $F_{c1}, F_{c2} \ldots F_{cN}$, déduites des valeurs attribuées aux 3n variables $a_1, a_2 \ldots a_{3n}$ les erreurs sont :

$$\Delta F_1 = F_{o1}(x_1, x_2 \ldots x_{3n}) - F_{c1}(a_1, a_2 \ldots a_{3n})$$

$$\Delta F_2 = F_{o2}(x_1, x_2 \ldots x_{3n}) - F_{c2}(a_1, a_2 \ldots a_{3n})$$

......

La théorie des erreurs (3) montre que les valeurs les plus probables des différentes variables sont celles qui rendent minimum l'expression :

$$\sum_N \Delta F_N^2$$

On suppose donc que les erreurs ΔF sont distribuées suivant la loi de GAUSS (3) . La méthode des moindres carrés revient à minimiser l'expression ci-dessus.

En réalité comme les mesures de F_o sont des mesures relatives et non absolues, il faut les mettre à l'échelle des F_c; ce qui introduit un coefficient d'échelle K à déterminer. Le problème revient alors à minimiser l'expression :

$$M = \sum_N \left\{ |KF_o|^2 - |F_c|^2 \right\} \qquad (1)$$

Les F_c sont fonction non seulement des coordonnées des atomes mais également du coefficient d'agitation thermique B de chaque atome. Cela ajoute une variable de plus à déterminer pour chaque atome. En réalité il y a donc 4n + 1 variables.

3-2-2 AFFINEMENT DES POSITIONS ATOMIQUES

Soient a_j^{i}* les valeurs approchées des coordonnées atomiques et a'^{i}_j les valeurs exactes des mêmes coordonnées dans la structure. Si la structure de départ est bonne on peut écrire :

(2) $$a'^{i}_j = a^{i}_j + dx^{i}_j$$

Les facteurs F_o sont entachés d'erreurs expérimentales de mesure ; nous définirons les facteurs calculés théoriques F_{cT} qui correspondent à la structure réelle :

$$F_{cT}\ (\ a'^{i}_j\ )$$

On peut considérer que F_{cT} est égal à $KF_o - \varepsilon$; ε étant la valeur algébrique de l'erreur de mesure sur le facteur observé.

(3) $$F_{cT} = f\ (a'^{1}_1,\ a'^{1}_2, \ldots a'^{i}_j, \ldots a'^{n}_3)$$

$$F_{cT} = f\ (\ a^{1}_1 + dx^{1}_1, \ldots a^{i}_j + dx^{i}_j, \ldots a^{n}_3 + dx^{n}_3)$$

Or :

$$F_c = f\ (\ a^{1}_1\ ,\ \ldots\ a^{i}_j\ , \ldots\ a^{n}_3\ )$$

* a^{i}_j désigne le paramètre a_j du $i^{\text{éme}}$ atome

Donc en supposant dx_j^i assez petit pour limiter le développement en série de TAYLOR de F_{cT} aux termes du premier ordre :

$$F_{cT} = F_c + \frac{\delta F_c}{\delta x_1^1} dx_1^1 + \dots \frac{\delta F_c}{\delta x_j^i} dx_j^i + \dots \frac{\delta F_c}{\delta x_3^n} dx_3^n$$

La valeur de M peut s'exprimer en fonction de F_c et F_{cT} :

$$M = \sum_N (KF_o - F_c)^2 = \sum_N (F_{cT} + \varepsilon - F_c)^2$$

Nous voyons que M est minimum pour $F_c = F_{cT}$ et se réduit alors à $\sum_N \varepsilon^2$. C'est le minimum de M que l'on peut espérer atteindre. Il correspond au résidu des erreurs expérimentales. La difficulté, pour le cristallographe, est de savoir à quel moment on atteint ce minimum.

On porte la valeur de F_{cT} dans l'expression (1) pour la rendre minimum :

$$M = \sum_N \left(KF_o - F_c - \left(\frac{\delta F_c}{\delta x_1^1} dx_1^1 + \dots + \frac{\delta F_c}{\delta x_j^i} dx_j^i + \dots + \frac{\delta F_c}{\delta x_3^n} dx_3^n \right) \right)^2$$

Cette expression étant minimale, ces dérivés premières par rapport aux différentes variables a_j^i sont nulles :

$$\frac{\delta M}{\delta x_1^1} = 2 \sum_N - \frac{\delta F_c}{\delta x_1^1} \left[KF_o - F_c - \left(\frac{\delta F_c}{\delta x_1^1} dx_1^1 + \dots + \frac{\delta F_c}{\delta x_j^i} dx_j^i + \dots \right. \right.$$

$$\left. \left. \dots + \frac{\delta F_c}{\delta x_3^n} dx_3^n \right) \right] = 0$$

$$\frac{\delta M}{\delta x_2^1} = 2 \sum_N - \frac{\delta F_c}{\delta x_2^1} \left(KF_o - F_c - \left(\frac{\delta F_c}{\delta x_2^1} dx_2^1 + \ldots + \frac{\delta F_c}{\delta x_j^i} dx_j^i + \ldots \right.\right.$$

$$\left.\left. \ldots + \frac{\delta F_c}{\delta x_3^n} dx_3^n \right) \right) = 0$$

etc....

Puisqu'il y a 3n variables a_j^i nous obtenons un système de 3n équations normales qu'on peut écrire d'une façon plus générale :

$$\sum_N (KF_o - F_c) \frac{\delta F_c}{\delta x_j^i} = \sum_N \frac{\delta F_c}{\delta x_j^i} \left(\frac{\delta F_c}{\delta x_1^1} dx_1^1 + \ldots + \frac{\delta F_c}{\delta x_j^i} dx_j^i + \ldots \right.$$

$$\left. \ldots + \frac{\delta F_c}{\delta x_3^n} dx_3^n \right)$$

Le deuxième membre de ces égalités peut être décomposé en deux types différents de termes :

- des termes carrés :

(4) $$\left(\frac{\delta F_c}{\delta x_j^i} \right)^2 dx_j^i$$

- des termes rectangles :

(5) $$\frac{\delta F_c}{\delta x_j^i} \cdot \frac{\delta F_c}{\delta x_{j'}^{i'}} dx_j^i$$

(6) $$\frac{\delta F_c}{\delta x_j^i} \cdot \frac{\delta F_c}{\delta x_{j'}^i} \, dx_j^i$$

Si les atomes sont bien résolus (ce qui sera en principe toujours vrai dans l'espace, mais risque de ne pas l'être sur une projection où deux atomes peuvent être très près l'un de l'autre) les termes (5) sont négligeables devant les termes (4).

Si les axes de références sont perpendiculaires les termes (6) sont nuls. Si les angles de ces axes sont voisins de 90° les termes (6) sont négligeables.

Il reste donc 3n équations de la forme :

$$\sum_N (KF_o - F_c) \frac{\delta F_c}{\delta x_j^i} = \sum_N \left(\frac{\delta F_c}{\delta x_j^i}\right)^2 dx_j^i$$

Ce qui s'écrit aussi :

$$dx_j^i = \frac{\sum_N (KF_o - F_c) \frac{\delta F_c}{\delta x_j^i}}{\sum_N \left(\frac{\delta F_c}{\delta x_j^i}\right)^2}$$

Pour la coordonnée a_j du i^{éme} atome.

On obtient ainsi 3n égalités qui permettent de faire varier les 3n coordonnées atomiques.

3-2-3 AFFINEMENT SUR B ET K

De la même façon que pour les positions atomiques, on peut calculer :

$$dB_i = \frac{\sum\limits_N (KF_o - F_c) \dfrac{\delta F_c}{\delta B_i}}{\sum\limits_N \left(\dfrac{\delta F_c}{\delta B_i}\right)^2}$$

B_i coefficient de DEBYE et WALLER pour l'agitation thermique du $i^{\text{éme}}$ atome.

$$dK = \frac{\sum\limits_N (KF_o - F_c) \dfrac{\delta F_c}{\delta K}}{\sum\limits_N \left(\dfrac{\delta F_c}{\delta K}\right)^2}$$

3-2-4 REALISATION PRATIQUE DE L'AFFINEMENT

Tous les calculs d'affinement ont été effectués sur ordinateur I.B.M 360-44 à partir du programme de AHMED (*1*).

On y a ajouté un programme de calcul de distances et d'angles interatomiques, qui fonctionne en fin d'affinement.

Le critère utilisé pour vérifier le degré d'affinement est le calcul (automatique en fin de chaque cycle d'affinement) du coefficient de reliabilité :

$$R = \frac{\sum \left(|KF_o| - |F_c| \right)}{\sum |F_c|}$$

DEUXIEME PARTIE

MISE AU POINT DE PROGRAMMES POUR CALCULS CRISTALLOGRAPHIQUES

Nous avons été amené à réaliser plusieurs programmes de calculs cristallographiques pour les raisons suivantes :

Nous avons substitué à la méthode de mesure visuelle des taches de diffraction, l'utilisation d'un microdensitomètre. Ceci nous a contraint à écrire un programme nouveau de calcul de facteurs de structure observés.

D'autre part l'utilisation d'un programme américain de sections planes de synthèses de FOURIER tridimensionnelles que nous avons d'ailleurs adapté nous a conduit à écrire un programme fournissant les facteurs de structure calculés.

Enfin un programme de ponctualisation de la fonction de PATTERSON nous a permis de mieux analyser celle-ci.

CHAPITRE I

FACTEURS DE STRUCTURE OBSERVES

1-1 CALCULS DES INTENSITES DES TACHES DE DIFFRACTION

Nous avons comparé la traditionnelle méthode de dépouillement par comparaison visuelle des taches de diffraction avec une échelle de noircissement de raison r avec l'utilisation d'un microdensitomètre.

Nous en avons conclu que les deux méthodes donnent statistiquement des résultats très voisins. Le microdensitomètre étant d'un emploi plus commode, nous avons opté pour cette technique (*11*).

Mais auparavant il est nécessaire d'étalonner le microdensitomètre.

1-1-1 ETALONNAGE DU MICRODENSITOMETRE

Les lectures effectuées avec cet appareil conduisent à des transmissions

$$T = \frac{\phi_o}{\phi}$$

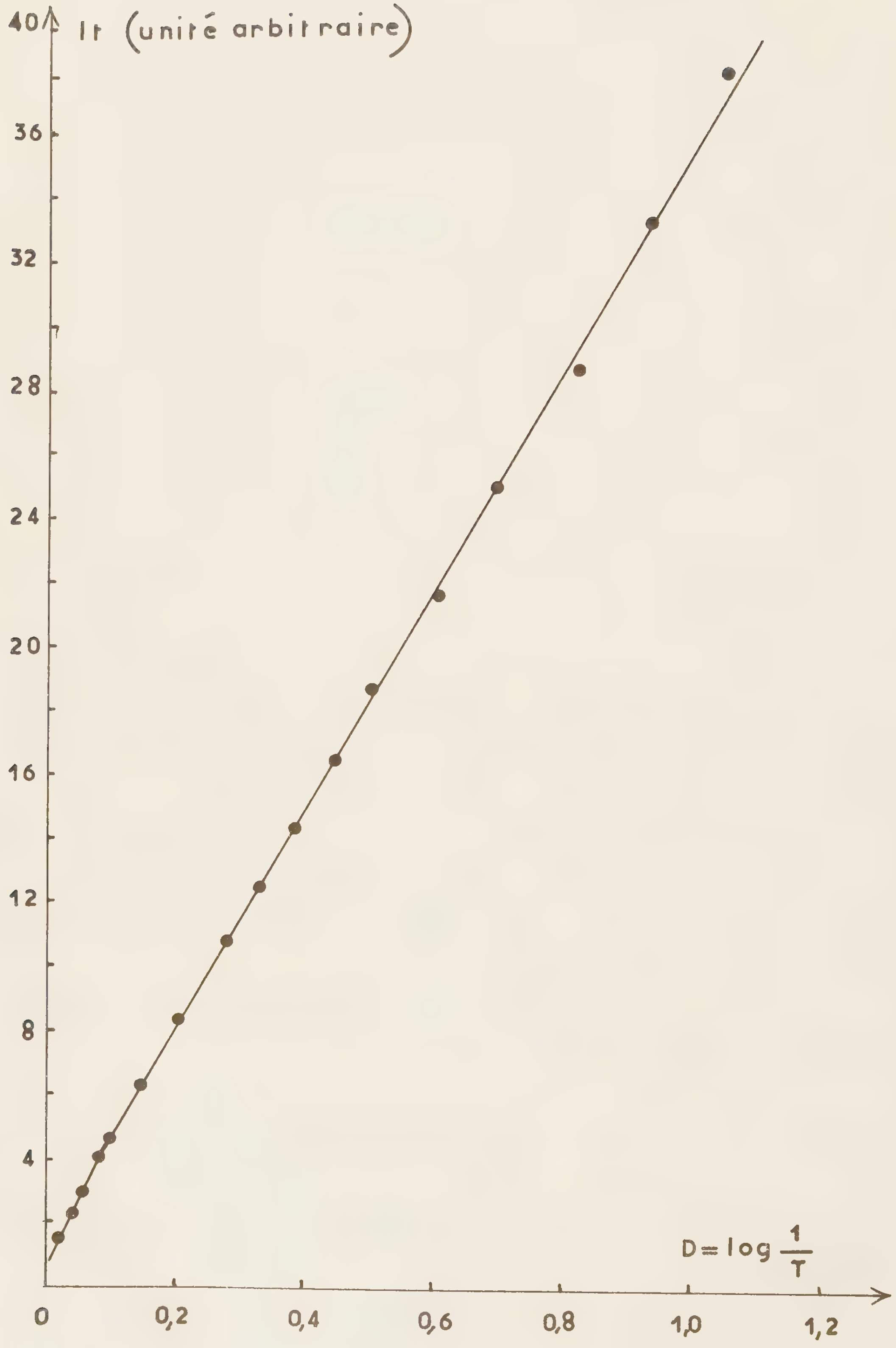

It (unité arbitraire)
40
36
32
28
24
20
16
12
8
4
0
0,2
0,4
0,6
0,8
1,0
1,2
$D = \log \frac{1}{T}$

Figure 1

On utilise en général la densité optique :

$$D = \log \frac{1}{T}$$

Cette quantité est généralement proportionnelle au produit

$$I.t = E$$

I : intensité de la tache mesurée

t : temps d'exposition

$$D = f\ (E)$$

A partir de la mesure de D, t intervenant comme une constante, on pourra déterminer I à un facteur près grâce à la courbe caractéristique obtenue en portant E en ordonnée et D en abscisse (Fig.1).

Les valeurs de la densité optique comprises entre 0,08 et 1,1 satisfont à une relation linéaire, dont nous avons calculé les paramètres par la méthode des moindres carrés (*3*).

$$D = 0{,}03E - 0{,}041$$

En diminuant les temps de pose, il est toujours possible d'obtenir des taches dont la densité optique est inférieure à 1,1, par contre, il peut être nécéssaire de tenir compte des valeurs inférieures à D = 0,08, car on ne peut augmenter les temps de pose au delà d'une limite raisonnable.

Pour ces faibles valeurs, on obtient une approximation convenable au moyen d'une deuxième relation linéaire :

$$D = 0{,}022E - 0{,}008$$

1-1-2 DETERMINATION PRATIQUE DES INTENSITES

Pour chaque tache d'indice (hkl) on obtient avec le microdensitomètre une série de valeurs :

$$T_{48}, T_{24}, T_{8}, T_{3}...$$

correspondant aux temps de pose : 48 heures, 24 heures, 8 heures, 3 heures ... Elles conduisent par l'intermédiaire de la relation linéaire caractéristique aux valeurs :

$$I_{48}, I_{24}, I_{8}, I_{3}...$$

proportionnelles à l'intensité des rayons X ayant impressionné la tache d'indices hkl.

Pour mettre la valeur I_{24} à la même échelle que I_{48}, il faudra la multiplier par $\bar{K}$, coefficient obtenu en faisant la moyenne de tous les rapports $K = I_{48}/I_{24}$ calculés pour chacune des taches.
Il en est de même pour les autres valeurs. Une fois la mise à l'échelle réalisée, on calcule une valeur moyenne de l'intensité $\bar{I}$(hkl) pour chaque tache. Tout ce calcul se fait grâce à un premier programme.

1-1-3 PROGRAMME DE CALCUL DES INTENSITES

Ce programme commence par éliminer les transmissions T(hkl) situées hors d'une zone de linéarité convenable dont on a déterminé les limites l_1 (supérieure) et l_2 (inférieure) en examinant la courbe d'étalonnage.
Cependant le programme tient compte de la transmission $T>l_1$ des taches faibles, lorsque celles-ci n'apparaissent que sur le cliché le plus exposé.

En second lieu, il calcule les intensités, correspondant aux transmissions retenues, au moyen des relations linéaires :

$$I = aD + b \quad \text{si } l_1 > T > l_2$$

$$I = a'D + b' \quad \text{si } T > l_1$$

Enfin, ce programme met les différentes valeurs I(hkl) à l'échelle de celles déterminées à partir du cliché le plus exposé et il calcule les moyennes $\overline{I\ (hkl)}$. Pour ce calcul il suffit de perforer une carte par tache, sur laquelle figurent les indices h,k,l et la série des valeurs T(hkl). Les intensités sortent sur cartes au format adapté au calcul des facteurs de structure observés.

Remarque

La courbe d'étalonnage du microdensitomètre étant spécifique de chaque appareil, l'utilisateur peut introduire dans le programme les limites l_1 et l_2 et les paramètre a,b,a' et b'. (voir ordinogramme)

1-2 CALCUL DES FACTEURS DE STRUCTURE OBSERVES

Rappelons que l'on passe des intensités aux F_o(hkl) par la relation :

$$F_o(hkl) = \frac{1}{LP} \cdot I(hkl)$$

$\frac{1}{LP}$: facteur de LORENTZ polarisation.

Ce programme attribue les facteurs de diffusion atomique correspondants pour chacun des atomes présents dans la maille cristalline.
Pour effectuer ce calcul il est nécessaire de fournir, sur cartes, les données suivantes :

- les différentes valeurs des facteurs de diffusion atomique classés par $\frac{\sin\theta}{\lambda}$ croissants, pour chaque atome.
- les paramètres de la maille
- la nature des atomes qu'elle contient
- la hauteur angulaire du plan réciproque et l'angle d'incidence des rayons X
- les cartes issues du programme de calcul des intensités (voir ordinogramme).

CHAPITRE II

FACTEURS DE STRUCTURE CALCULES

Les projections de la densité électronique ou de la fonction de PATTERSON sont souvent difficiles à comprendre. Ceci est dû à la superposition de deux ou plusieurs atomes (ou pics) lors de la projection. De là , l'intérêt d'effectuer des sections de ces différentes fonctions plutôt que des projections .

2-1 PROGRAMME DE CALCUL DE SYNTHESES DE FOURIER TRIDIMENSIONNELLES

Nous avons adapté à l'ordinateur I.B.M 1620 de la Faculté des Sciences de Bordeaux un programme de synthèses de FOURIER tridimensionnelles écrit par SHIONO (*28*). Ce programme écrit en langage S.P.S présente l'avantage d'être général.

Il est en effet utilisable pour tous les groupes de symétrie et calcule au choix :

- Sections de densité électronique
- Sections de PATTERSON
- Sections de fonction différence de COCHRAN.

L'ordinateur utilisé par SHIONO possédait des instructions supplémentaires cablées que ne posséde pas celui de Bordeaux.Nous avons simulé celles-ci par des sous-programmes.

2-2 CALCUL DES FACTEURS DE STRUCTURE CALCULES POUR TOUS LES GROUPES TRICLINIQUES,MONOCLINIQUES ET ORTHORHOMBIQUES

Pour nous permettre d'utiliser le programme de SHIONO il fallait établir au préalable un programme des facteurs de structure calculés dont les résultats seraient directement utilisables par ce programme de synthèse de FOURIER.

Rappelons que ces $F_c(hkl)$ sont obtenus à partir de la formule de Bragg :

$$(1) \qquad F_c(hkl) = \sum_j f_j \, e^{-B\left(\frac{\sin\theta}{\lambda}\right)^2} \, . \, (A_j+iB_j)$$

f_j : facteur de diffusion atomique de l'atome j.

B : coefficient d'agitation thermique.

le calcul s'effectue en deux temps

- calcul du module $|F_c(hkl)|$
- calcul de la phase ϕ.

2-2-1 CALCUL DU MODULE

La relation (1) peut s'écrire :

$$F_c(hkl) = A'_c(hkl)+iB'_c(hkl)$$

avec

(2) $$A'_c(hkl) = \sum_j f_j\, e^{-B\left(\frac{\sin\theta}{\lambda}\right)^2} . A_j$$

(3) $$B'_c(hkl) = \sum_j f_j\, e^{-B\left(\frac{\sin\theta}{\lambda}\right)^2} . B_j$$

$F_c(hkl)$ étant une quantité complexe, son module s'obtiendra ainsi :

(4) $$|F_c(hkl)| = (A'_c)^2 + (B'_c)^2$$

2-2-2 CALCUL DE LA PHASE

La phase sera également obtenue très simplement en calculant la tangente :

(5) $$tg\phi = \frac{B'_c}{A'_c}$$

Un des intérêts du calcul des $F_c(hkl)$ réside dans la possibilité d'attribuer la phase de ces facteurs de structure calculés aux facteurs de structure observés lorsque la relation ci-dessous est satisfaite :

$$|F_c(hkl)| \simeq |F_o(hkl)|$$

On peut alors calculer

(6) $$A'_o = |F_o|.\cos\phi$$

(7) $$B'_o = |F_o|.\sin\phi$$

2-2-3 REALISATION DU PROGRAMME

Dans la formule (1) les grandeurs A et B dépendent du groupe de symétrie.

Il faudra donc préciser pour chaque calcul les expressions de A et B que l'on trouve dans les Tables Internationales de Cristallographie (tome I) (*32*).

Pour cela, on indiquera d'abord, le système cristallin , si le groupe de symétrie est centré ou non (cartes de contrôle).

Le programme offre ensuite un choix, entre plusieurs expressions trigonométriques générales et ceci pour chaque système cristallin. Ce qui permet, par conséquent, d'expliciter A et B.

Puis pour une tache h,k,l donnée et un atome j donné , on effectue les produits :

$$f_j \, . \, e^{-B\left(\frac{\sin\theta}{\lambda}\right)^2} \, . \, A$$

et $$f_j \, . \, e^{-B\left(\frac{\sin\theta}{\lambda}\right)^2} \, . \, B$$

Ces résultats partiels sont sommés dans $\sum A$ et $\sum B$.

On recommence le même calcul pour tous les atomes.

Enfin selon que la structure est centrée ou non on calculera différemment les expressions (2),(3),(4),(5),(6),(7) comme l'indique l'ordinogramme.

2-2-4 RESULTATS

Sur une même carte on trouvera successivement les valeurs suivantes :

$$h,k,l - F_o - F_c - A'_o - A'_c - B'_o - B'_c \ldots$$

Ces cartes sont directement utilisables par le programme de synthèse de FOURIER de SHIONO.

CHAPITRE III

PONCTUALISATION DE LA FONCTION DE PATTERSON

Rappelons que la formule à programmer est la suivante :

$$|F_s(hkl)|^2 = A \frac{|F_o(hkl)|^2 \left(\frac{\sin\theta}{\lambda}\right)^Q}{\sum\limits_j n_j \, f_j^{\,2}(hkl) \; e^{-B\left(\frac{\sin\theta}{\lambda}\right)^2}}$$

Un programme écrit en langage S.P.S permet d'obtenir les $|F_s(hkl)|^2$ à partir des $|F_o(hkl)|$. Pour cela il faut fournir :

- n_j : nombre d'atomes de nature j et f_j leur facteur de diffusion atomique ($j < 5$).
- Q : $0<Q < 99$
- A : entier positif, évite le calcul des valeurs trop faibles qui seraient tronquées en sortie.
- B : facteur moyen d'agitation thermique.

Le calcul s'effectue à partir des cartes issues du calcul des F_o c'est-à-dire contenant $h,k,l,|F_o|,f_j$. Il se déroule réflexion par réflexion. Il occupe 2575 positions de mémoire.Les résultats obtenus, permettent dans bien des cas, une analyse beaucoup plus aisée et complète de la fonction de PATTERSON.

La mise au point de tous ces programmes nous a permis d'avancer dans la recherche des structures des dérivés de l'éthionamide. Nous rapportons ci-après celle du dérivé propyl : la propyl-2 thiocarbamoyl-4 pyridine spécialisée sous le nom de TREVENTIX.

TROISIEME PARTIE

APPLICATION A LA DETERMINATION DE LA STRUCTURE CRISTALLINE DU TREVENTIX

CHAPITRE I

CHOIX DE CETTE MOLECULE

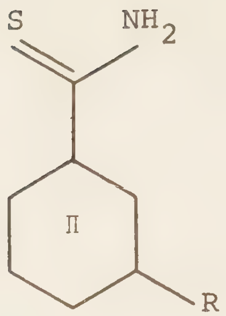
Un des inconvénients majeurs de la lutte contre la tuberculose réside dans l'apparition plus ou moins précoce de bacilles de KOCH résistants à l'agent thérapeutique.

En 1955 RIST et GRUMBACH, préoccupés par la multiplication des souches isoniazido-résistants se trouvèrent devant l'impérieuse nécessité de créer de nouveaux antituberculeux.

Ils reprirent l'étude du thioisonicotinamide, synthétisé en 1951 par GARDNER, WENIS et LEE. Ce produit moins actif que l'izoniazide ne paraissait pas à l'époque d'un grand intérêt thérapeutique RIST et GRUMBACH furent très rapidement frappés par deux particularités importantes:

1) Le thioisonicotinamide est aussi actif sur les bacilles isoniazido-résistants que sur les bacilles normaux.

2) Son efficacité *in vivo* est nettement supérieure à celle que permettait de prévoir son activité *in vitro*.



R	*in vitro* Concentration inhibitrice (µg/ml) Souche H 37 RV	*in vivo* Dose efficace (mg par souris et par jour) Souche H 37 RV
H	20	1
CH_3	2.5	0.5
C_2H_5	0.6	0.25
C_3H_7(n)	0.6	0.25
$(CH_3)_2CH$	1.2	0.5
C_4H_9(n)	0.6	0.25
$(CH_3)_2CH-CH_2$	2.5	0.5-1
$(CH_3)_3C$	40	
C_5H_{11}(n)	0.6	1
C_6H_{13}(n)	2.5	2
C_6H_5	>40	
$C_6H_5CH_2$	0.3	0.5
$C_6H_5CH_2CH_2$	2.5	
$C_6H_5(CH_3)_2C-CH_2$	>40	

Tableau I

Ces deux constatations encourageantes décidèrent LIBERMANN, GRUMBACH et RIST (23,24) à synthétiser et à étudier de nombreux dérivés dont la formule générale est représentée ci-contre. Ces auteurs ont montré les rapports qui existent entre la constitution chimique et l'activité de ces dérivés. LIBERMANN a tenté de rattacher à l'activité des considérations structurales.

C'est pour apporter des élements structuraux nouveaux que nous avons entrepris, depuis plusieurs années, au laboratoire la structure cristalline de ces différents produits (8) (9) (10).

Nous rapportons ici, celle d'un dérivé très actif la propyl-2 thiocarbamoyl-4 pyridine. Parmi les autres tuberculostatiques, seuls l'isoniazide (20) et ses sels (22) ont leur structure cristalline connue.

CHAPITRE II

DONNEES CRISTALLOGRAPHIQUES EXPERIMENTALES

2-1 PREPARATION - PROPRIETES

Tous les dérivés de la thiocarbamoyl-4 pyridine ont été synthétisés pour la première fois par LIBERMANN (*23*).

Le TREVENTIX , thiocarbamoyl-4 propyl-2 pyridine nous a été gracieusement fourni par les laboratoires THERAPLIX. C'est une poudre cristalline jaune d'or peu soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, l'acétone et la plupart des solvants apolaires.

Sa formule brute est $C_9N_2H_{12}S$ correspondant à un poids moléculaire de 180.

2-2 CRISTALLISATION

Les cristaux ont été obtenus à partir d'une solution acétonique saturée. Ils se présentent sous forme de petits prismes de couleur jaune d'or, allongés suivant la direction $\vec{c}$, de dimensions approximatives 3mm à 5mm x 0,4 à 0,6mm.

2-3 OBTENTION DES CLICHES

La méthode utilisée a été celle du monocristal tournant.Deux appareils ont été utilisés :

- La chambre de BRAGG de 240 mm de circonférence qui permet la mesure précise des paramètres cristallins.

- Le rétigraphe de DE JONG dont la sphère de reflexion fait 40 mm de rayon.

Cet appareil donne une reproduction fidèle de l'espace réciproque, où sont inscrits les $|F_o(hkl)|^2$. Chaque cliché obtenu offre deux possibilités :

- de la répartition géométrique des taches h,k,l du réseau réciproque on déduit le groupe spatial de symétrie.

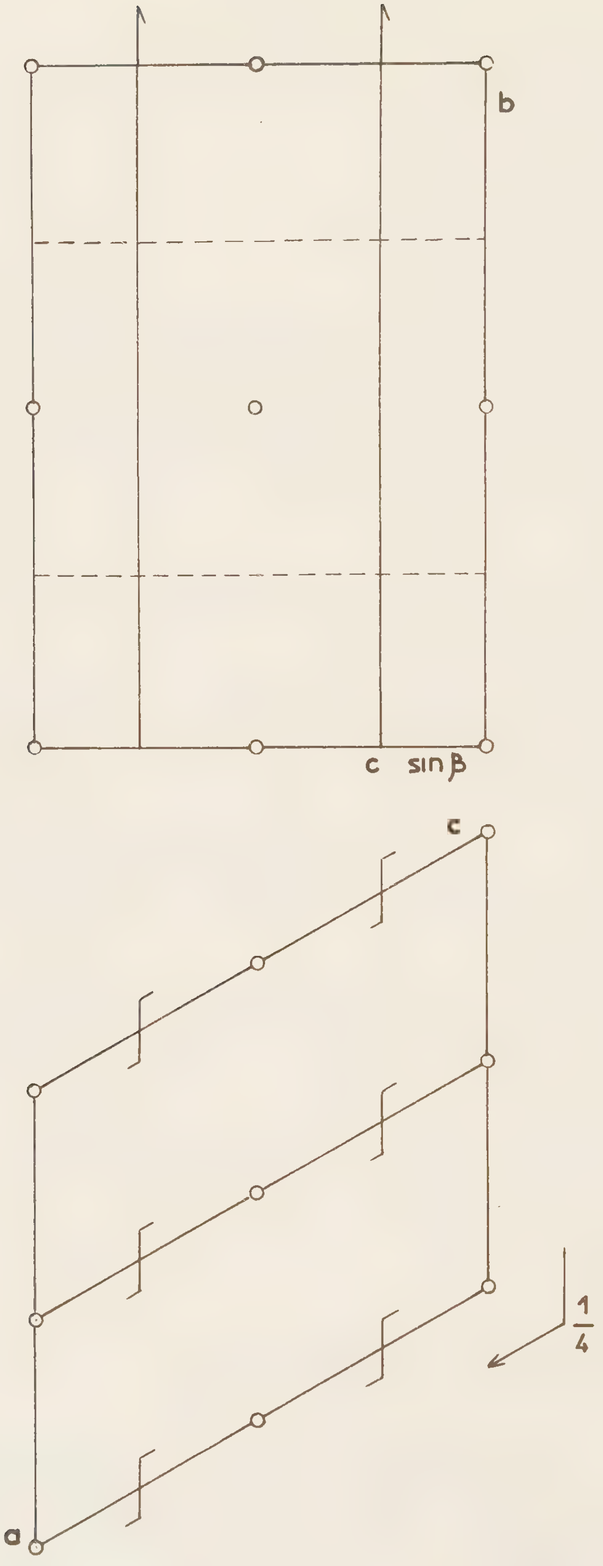
- de la mesure de l'intensité de ces mêmes taches on calcule les facteurs de structure observés : $|F_o(hkl)|$.

Le rayonnement utilisé est la radiation K_α du cuivre ($\lambda = 1,54$ Å).

2-4 RESULTATS

2-4-1 PARAMETRES CRISTALLINS

Le paramètre axial c a été calculé en mesurant la distance qui sépare deux strates symétriques sur le cliché de BRAGG.



Groupe de symétrie

P 2 1/c

Quand aux paramètres a et b ils ont été mesurés en indexant les taches de la strate équatoriale sur un cliché de BRAGG oscillant. L'angle β a été mesuré directement sur des clichés de DE JONG obtenus en faisant tourner un cristal taillé suivant la direction $\vec{b}$.

$$a = 7.84 \pm 0.02\ \mathring{A}$$
$$b = 17.11 \pm 0.02\ \mathring{A}$$
$$c = 7.44 \pm 0.02\ \mathring{A}$$
$$\beta = 103°17 \pm 50'$$

le volume de la maille v = 970.939 $\mathring{A}^3$
le nombre de molécule par maille est :
Z = 4.

2-4-2 GROUPE SPATIAL

Nous avons observé les extinctions systématiques suivantes :

- aucune condition d'espace (valeurs h k l quelconques)
- l = 2n dans le plan hol
- k = 2n sur la rangée oko

Le groupe spatial est donc le groupe monoclinique centré : $P_{2_{1/c}}$.

Les atomes ont pour positions générales :

$$x,y,z - \bar{x},\bar{y},\bar{z} - \bar{x},1/2+y,\ 1/2-z - x,1/2-y,\ 1/2+z.$$

les éléments de symétrie figurent sur la figure ci-contre.

2-4-3 MESURE DES DENSITES DE NOIRCISSEMENT PHOTOGRAPHIQUE

Ces mesures ont été faites avec un microdensitomètre NONIUS sur des clichés de DE JONG obtenus à différents temps de pose.

Nous avons ainsi noté, sur les sept plans réciproques* 1278 reflexions dont 979 seulement sont observées et par conséquent mesurables.

Les transmissions fournies par l'appareil, pour chaque tache, sont ensuite transcrites sur carte pour permettre le calcul de l'intensité correspondante par le programme que nous avons établi (voir p.24).

2-4-4 CALCUL DU $|F_o(hkl)|$

Ce calcul s'effectue à partir de l'intensité I(hkl)

$$|F_o(hkl)|^2 = \frac{1}{LP} \cdot I(hkl)$$

LP : facteurs de LORENTZ et de polarisation

Nous ne calculons ici que le module, la phase restant inconnue. Les $|F_o(hkl)|$ sont obtenus facilement grâce au programme utilisant directement les résultats du calcul des intensités (v.p. 25).

* hkl avec l = 0 , hkl avec l = 1 ..... avec l = 7

CHAPITRE III

STRUCTURE DE DEPART ET AFFINEMENT

3-1 RECHERCHE DE L'HYPOTHESE DE DEPART

Rappelons que résoudre une structure cristalline c'est calculer en tout point du cristal la densité électronique $\rho(xyz)$. Or celle-ci est liée aux facteurs de structure observés par une transformée de FOURIER :

$$\rho(xyz) = \frac{1}{V} \sum_h \sum_k \sum_l F_o(hkl)\ e^{-i2\pi(hx+ky+lz)}$$

Mais le facteur de structure est un nombre complexe :

$$F_o(hkl) = |F_o(hkl)|e^{i\phi}$$

dont on ne connait que le module. Rappelons enfin que la phase se réduit à 0° ou 180° c'est-à-dire + ou - dans notre cas (structure centrée).

Pour déterminer cette phase nous avons utilisé deux techniques :

- la fonction de PATTERSON
- la méthode de l'atome lourd.

3-1-1 LA FONCTION DE PATTERSON

Nous avons utilisé la fonction de PATTERSON pour situer dans la maille cristalline l'atome lourd de soufre.

Dans bien des cas deux projections de cette fonction parallèlement à un axe cristallographique suffisent pour positionner l'atome lourd.

Projection parallèlement à la rangée (100) :

$$p(0vw) = \frac{1}{S} \sum_k \sum_l |F_o(hkl)|^2 \cos 2\pi(kv+lw)$$

Projection parallèlement à la rangée (001) :

$$p(uv0) = \frac{1}{S} \sum_h \sum_k |F_o(hkl)|^2 \cos 2\pi(hx+kv)$$

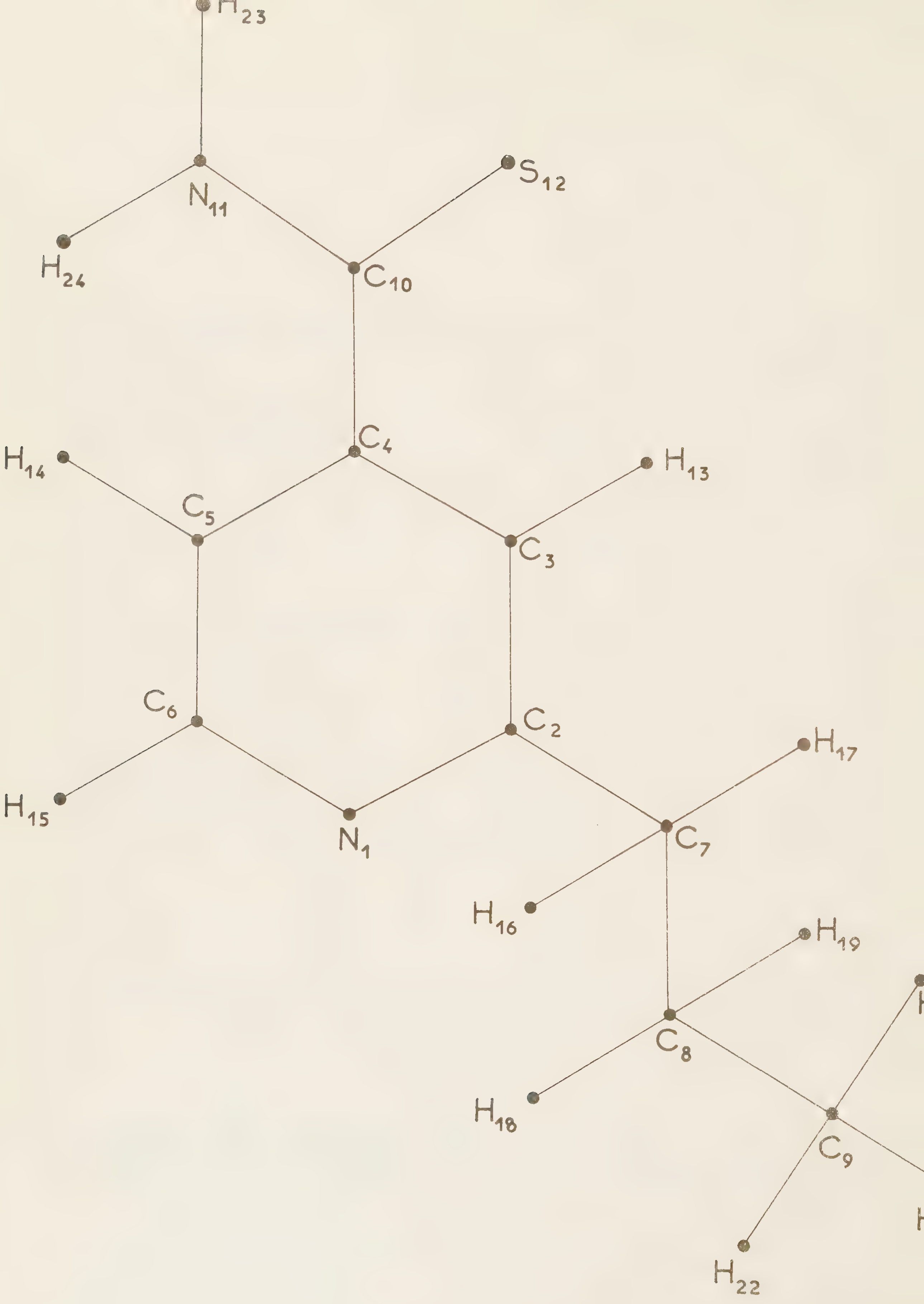
Ces transformées à deux dimensions s'effectuent au photosommateur de von ELLER. L'analyse des deux projections de cette fonction nous a permis d'attribuer à l'atome de soufre les coordonnées :

x/a	y/b	z/c
- 1.1600	0.3800	0.3100

La localisation de cet atome dans la maille nous à ensuite permis d'utiliser la méthode de l'atome lourd.

3-1-2 METHODE DE L'ATOME LOURD

Dans un premier temps nous avons calculé les facteurs de structure de BRAGG correspondant à l'atome de soufre.



H23
N11
H24
S12
C10
C4
H14
H13
C5
C3
C6
C2
H17
H15
N1
C7
H16
H19
C8
H18
C9
H22

Figure 2

Puis quand la relation ci-dessous était satisfaite :

$$|F_o(hkl)| \sim |F_c(hkl)|$$

nous avons appliqué le signe du soufre (S_s) au $F_o(hkl)$.

Comme dans le cas de la fonction de PATTERSON, il peut se faire que la structure soit visible sur les projections de la densité électronique. Nous avons calculé deux de celles-ci :

projection parallèlement à la rangée [100] :

$$\rho(Oyz) = \frac{1}{S} \sum_k \sum_l S_s |F_o(okl)| \cos 2\pi(hy+lz)$$

projection parallèlement à la rangée [001] :

$$\rho(xyO) = \frac{1}{S} \sum_h \sum_k S_s |F_o(hko)| \cos 2\pi(hx+ky)$$

Ces deux transformées ont été obtenues au photosommateur de von ELLER.

Nous avons eu la chance d'avoir peu de superpositions d'atomes en projection. Le dépouillement de ces deux donctions nous ont conduit à l'hypothèse de départ :

	n°	x/a	y/b	z/c
Azote	1	- 0.5750	0.2780	0.7600
Carbone	2	- 0.6385	0.3530	0.7305
Carbone	3	- 0.8110	0.3640	0.6250
Carbone	4	- 0.9290	0.3010	0.5550
Carbone	5	- 0.8650	0.2200	0.5875
Carbone	6	- 0.6845	0.2130	0.6900
Carbone	7	- 0.5200	0.4200	0.8100
Carbone	10	- 1.1020	0.3095	0.4600
Azote	11	- 1.2090	0.2580	0.4750
Soufre	12	- 1.1660	0.3855	0.3150

Tableau II

Un premier calcul avec ces positions nous à conduit à un facteur de reliabilité : R = 0.38. Restaient alors à situer les deux derniers carbones du chaînon propyle.

L'analyse de la projection suivant la rangée [001] d'une fonction différence effectuée avec ces dix atomes a mis en évidence très clairement la position des deux atomes manquants.

	x/a	y/b	z/c
Carbone 8	- 0.3690	0.4300	0.7050
Carbone 9	- 0.2480	0.4900	0.8080

Nous les avons alors introduits dans l'hypothèse de départ qui, affinée avec un coefficient d'agitation thermique moyen de 3 a conduit à un coefficient R = 0.19. Cette structure a été ensuite affinée. Signalons que tous ces calculs préliminaires ont été faits sur ordinateur I.B.M 1620.

3-2 AFFINEMENT DE LA STRUCTURE PAR LA METHODE DES MOINDRES CARRES

Ces calculs qui sont très longs ont pu être menés à bien sur un ordinateur beaucoup plus puissant que l'I.B.M 1620.
Nous avons en effet utilisé l'I.B.M 360-44 avec un programme d'affinement écrit en FORTRAN IV par AHMED (*1*). Trois cycles de calcul en conservant à chaque atome une agitation isotope indépendante ont donné un

$$R = 0.14$$

3-2-1 LES ATOMES D'HYDROGENE

Au nombre de douze ils représentent donc une densité électronique qui n'est pas négligeable. Les hydrogènes 13,14,15 du cycle et 16,17,18,19 attachés aux C_7 et C_8 de la chaine propyle ont été positionnés géométriquement sachant que les carbones du cycle sont trigonaux et ceux de la chaine propyle tétragonaux. Restaient à situer ceux du $-CH_3$ terminal et ceux fixés à l'azote N_{11}.

Pour cela un calcul de facteur de structure avec tous ces atomes y compris les $H_{13},H_{14},H_{15},H_{16},H_{17},H_{18},H_{19}$ nous a permis de faire des sections tridimensionnelles de fonction différence. Une section à la côte z_1 s'écrit pour une structure centrée :

$$\rho_o-\rho_c(xyz_1) = \frac{1}{S}\sum_h\sum_k\left\{\sum_l\{F_o(hkl)-F_c(hkl)\}e^{-i2\pi lz_1}\right\}\cos 2\pi(hx+ky)$$

Ce calcul a été fait dans un petit volume situé autour du C_9 et du N_{11}. La position de chacun des cinq hydrogènes restants est alors apparue.

Les coordonnées de départ sont réunies dans le tableau III ci-après.

Pour nos différents calculs nous avons utilisé :

- le programme général de F_c
- le programme de section de SHIONO (*28*)
- le programme de traduction alphabétique . (*)

* Ce programme écrit au laboratoire facilite l'exploitation des résultats des calculs de sections.

Tableau III

	n°	x/a	y/b	z/c
Hydr	13	- 0.8650	0.4160	0.5990
Hydr	14	- 0.9160	0.1760	0.5400
Hydr	15	- 0.6170	0.1590	0.7170
Hydr	16	- 0.4712	0.4095	0.9410
Hydr	17	- 0.5925	0.4690	0.7935
Hydr	18	- 0.3126	0.3750	0.7080
Hydr	19	- 0.4246	0.4452	0.5761
Hydr	20	- 0.2000	0.4700	0.9200
Hydr	21	- 0.3050	0.5500	0.8020
Hydr	22	- 0.2340	0.4750	0.7000
Hydr	23	- 1.3400	0.2620	0.3875
Hydr	24	- 1.1600	0.2100	0.5700

3-2-2 AFFINEMENT AVEC AGITATION ANISOTROPE

L'affinement a été alors repris en attribuant un coefficient d'agitation thermique anisotrope à tous les atomes sauf ceux d'hydrogène qui furent affinés avec un coefficient d'agitation thermique moyen $B_M = 3$

La méthode des moindres carrés a donc porté sur 9 paramètres pour les atomes autres que ceux d'hydrogène soit :

$$9 \times 12 = 108$$

et sur 3 paramètres pour les autres (coordonnées x/a, y/b, z/c)soit :

$$3 \times 12 = 36$$

auquels il faut ajouter le coefficient B_M commun à tous les hydrogènes, soit au total :

$$108 + 36 + 1 = 145 \text{ paramètres}$$

En quatre cycles le coefficient de reliabilité est passé à :

$$R = 0{,}0885$$

Tableau IV

Atome			x/a	y/b	z/c	σ(Å)	B_i
Azote	1	-	0.5704	0.2780	0.7598		2.11
			0.0007	0.0004	0.0010	0.011	
Carbone	2	-	0.6411	0.3510	0.7309		1.87
			0.0009	0.0004	0.0012	0.013	
Carbone	3	-	0.8150	0.3621	0.6280		1.80
			0.0009	0.0004	0.0011	0.013	
Carbone	4	-	0.9191	0.2973	0.5605		1.57
			0.0008	0.0004	0.0011	0.013	
Carbone	5	-	0.8456	0.2233	0.5919		2.02
			0.0009	0.0004	0.0012	0.013	
Carbone	6	-	0.6729	0.2169	0.6902		2.29
			0.0010	0.0004	0.0013	0.014	
Carbone	7	-	0.5229	0.4177	0.8079		2.60
			0.0010	0.0005	0.0013	0.014	
Carbone	8	-	0.3705	0.4262	0.7126		3.17
			0.0011	0.0005	0.0015	0.016	
Carbone	9	-	0.2366	0.4904	0.8085		5.11
			0.0014	0.0007	0.0019	0.021	
Carbone	10	-	1.1066	0.3085	0.4563		1.93
			0.0009	0.0004	0.0011	0.013	
Azote	11	-	1.2154	0.2509	0.4746		2.51
			0.0008	0.0004	0.0010	0.012	
Soufre	12	-	1.1655	0.3846	0.3152		2.18
			0.0002	0.0001	0.0003	0.002	
Hydr	13	-	0.8925	0.4167	0.5833		1.37
Hydr	14	-	0.9071	0.1731	0.5529		1.37
Hydr	15	-	0.6165	0.1627	0.6937		1.37
Hydr	16	-	0.4703	0.4051	0.9506		1.37
Hydr	17	-	0.6010	0.4717	0.8099		1.37
Hydr	18	-	0.2933	0.3745	0.7158		1.37
Hydr	19	-	0.4332	0.4407	0.5625		1.37
Hydr	20	-	0.1798	0.4607	0.9419		1.37
Hydr	21	-	0.3249	0.5477	0.7969		1.37
Hydr	22	-	0.2107	0.4787	0.6921		1.37
Hydr	23	-	1.3428	0.2620	0.3875		1.37
Hydr	24	-	1.1617	0.2089	0.5737		1.37

CHAPITRE IV

RESULTATS

4-1 POSITIONS ATOMIQUES. COEFFICIENTS D'AGITATION THERMIQUE

Dans ce tableau IV se trouvent rassemblées:

- les coordonnées atomiques en fraction de maille
- au dessous de chacune d'elles leur écart-type calculé en admettant une distribution normale des différences entre facteurs de structure observé et calculé
- l'écart type σ sur la position de l'atome :

$$\sigma = \sqrt{\sigma_x^2 + \sigma_y^2 + \sigma_z^2}$$

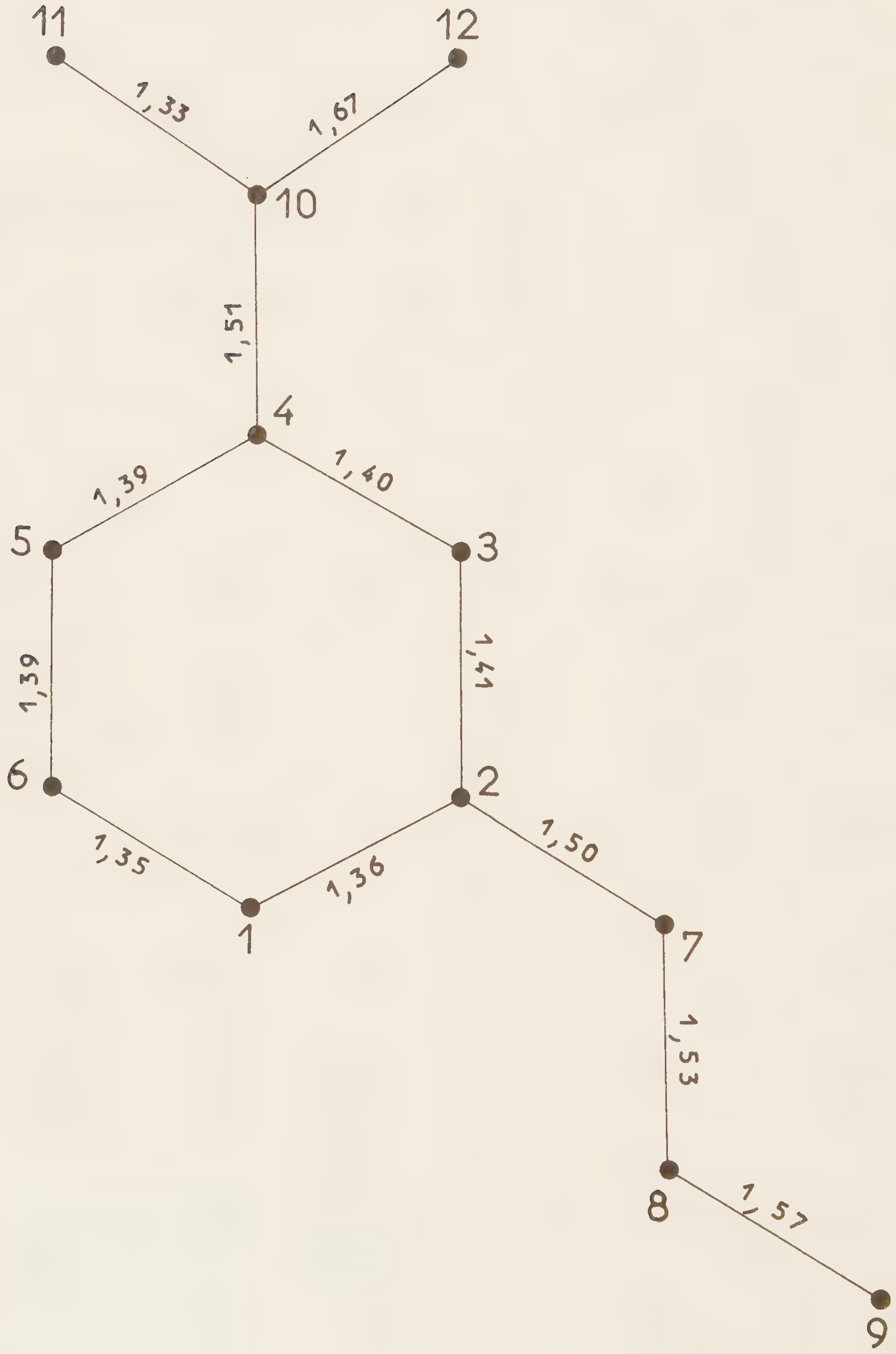
- le coefficient d'agitation thermique isotrope.

Dans le tableau V sont donnés

- les coefficients d'agitation thermique anisotrope des atomes à l'exception des atomes d'hydrogène
- les écarts-types correspondants.

Tableau V

Atome		B_{11}	B_{22}	B_{33}	B_{23}	B_{13}	B_{12}
Azote	1	0.0065	0.0021	0.0098	0.0004	0.0030	0.0000
		0.0010	0.0002	0.0016	0.0011	0.0023	0.0008
Carbone	2	0.0062	0.0018	0.0069	-0.0020	0.0017	0.0002
		0.0011	0.0002	0.0018	0.0013	0.0027	0.0009
Carbone	3	0.0057	0.0020	0.0052	-0.0010	0.0052	0.0001
		0.0011	0.0003	0.0018	0.0012	0.0026	0.0009
Carbone	4	0.0053	0.0017	0.0038	-0.0004	0.0054	0.0003
		0.0011	0.0002	0.0017	0.0012	0.0025	0.0008
Carbone	5	0.0082	0.0015	0.0099	-0.0002	0.0036	-0.0004
		0.0012	0.0002	0.0020	0.0013	0.0029	0.0009
Carbone	6	0.0086	0.0020	0.0111	0.0002	0.0030	0.0008
		0.0013	0.0003	0.0021	0.0014	0.0031	0.0010
Carbone	7	0.0082	0.0027	0.0101	-0.0024	0.0010	-0.0011
		0.0013	0.0003	0.0022	0.0015	0.0031	0.0010
Carbone	8	0.0144	0.0023	0.0159	0.0013	0.0142	-0.0019
		0.0016	0.0003	0.0025	0.0016	0.0036	0.0012
Carbone	9	0.0187	0.0040	0.0316	-0.0032	0.0237	-0.0061
		0.0021	0.0004	0.0038	0.0024	0.0051	0.0016
Carbone	10	0.0057	0.0019	0.0058	-0.0005	0.0018	0.0010
		0.0011	0.0003	0.0018	0.0013	0.0026	0.0009
Azote	11	0.0071	0.0026	0.0111	0.0034	-0.0020	-0.0023
		0.0011	0.0003	0.0016	0.0013	0.0024	0.0008
Soufre	12	0.0088	0.0019	0.0074	0.0016	-0.0002	0.0014
		0.0003	0.0001	0.0004	0.0004	0.0007	0.0002



Distances interatomiques en Å

4-2 LA MOLECULE

4-2-1 DISTANCES INTERATOMIQUES

On calcule à partir des coordonnées atomiques les longueurs de liaisons l en Å et les écarts-types correspondants.

$$\sigma_{AB} = \sqrt{\sigma_A^2 + \sigma_B^2}$$

Sur le tableau VI les valeurs l et σ_{AB} ont été portées en regard de chaque liaison .

Tableau VI

Distances	l Å	σ Å	Distances	l Å
$N_1 - C_2$	1.36	0.017	$C_3 - H_{13}$	1.1
$C_2 - C_3$	1.41	0.018	$C_5 - H_{14}$	1.0
$C_3 - C_4$	1.40	0.018	$C_6 - H_{15}$	1.0
$C_4 - C_5$	1.39	0.019	$C_7 - H_{16}$	1.1
$C_5 - C_6$	1.39	0.020	$C_7 - H_{17}$	1.1
$C_6 - N_1$	1.35	0.018	$C_8 - H_{18}$	1.1
$C_4 - C_{10}$	1.51	0.018	$C_8 - H_{19}$	1.1
$C_{10} - N_{11}$	1.33	0.018	$C_9 - H_{20}$	1.1
$C_{10} - S_{12}$	1.67	0.015	$C_9 - H_{21}$	1.2
$C_2 - C_7$	1.50	0.020	$C_9 - H_{22}$	1.0
$C_7 - C_8$	1.53	0.022	$N_{11} - H_{23}$	1.1
$C_8 - C_9$	1.57	0.027	$N_{11} - H_{24}$	1.0

Angles interatomiques en degrés, minutes

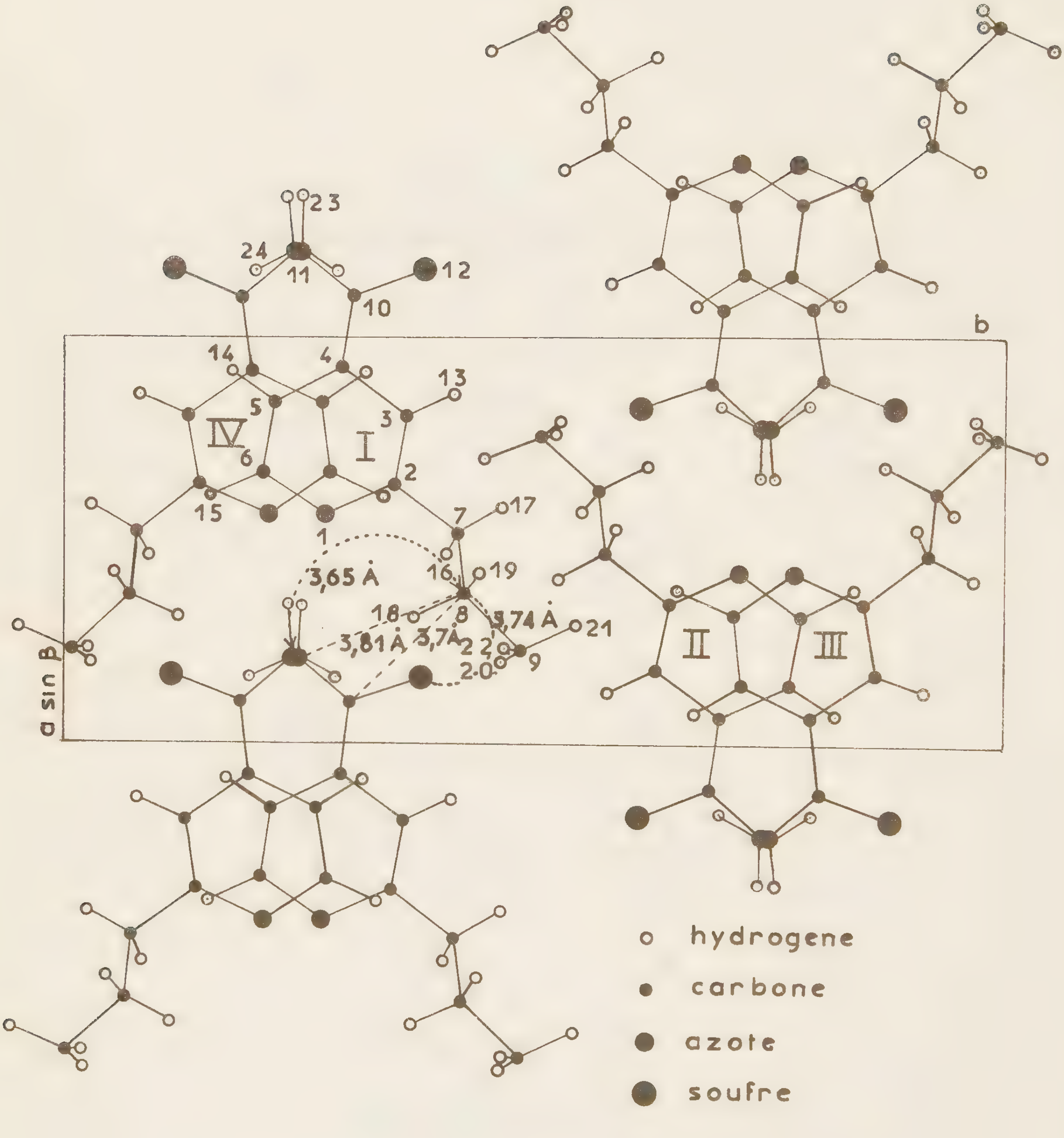
4-2-2 ANGLES DES LIAISONS

Les angles des liaisons figurent sur le tableau VII . Les valeurs des écarts types correspondants σ_{ABC} sont également indiquées.

$$\sigma_{ABC} = \sqrt{\frac{\sigma_A^2}{|AB|^2} + \sigma_B^2 \left(\frac{1}{|AB|^2} - \frac{2\cos ABC}{|AB| . |BC|} + \frac{1}{|BC|^2}\right) + \frac{\sigma_C^2}{|BC|^2}}$$

Tableau VII

Angles		σ	Angles		σ
$C_6-N_1-C_2$	117°40'	0°50'	$C_4-C_5-C_6$	118°30'	0°50'
$N_1-C_2-C_3$	121°00'	0°50'	$C_5-C_6-N_1$	124°20'	0°60'
$N_1-C_2-C_7$	116°20'	0°50'	$C_2-C_7-C_8$	112°00'	1°00'
$C_7-C_2-C_3$	122°40'	0°50'	$C_7-C_8-C_9$	111°30'	1°10'
$C_2-C_3-C_4$	119°50'	0°50'	$C_4-C_{10}-N_{11}$	114°20'	0°50'
$C_3-C_4-C_5$	118°30'	0°60'	$C_4-C_{10}-S_{12}$	121°10'	0°40'
$C_3-C_4-C_{10}$	120°10'	0°50'	$N_{11}-C_{10}-S_{12}$	124°20'	0°50'
$C_{10}-C_4-C_5$	121°20'	0°50'			



Projection parallèlement à [001]

Figure 3

4-2-3 LE CYCLE PYRIDINIQUE

Le cycle pyridinique est pratiquement plan : l'équation du plan moyen est la suivante :

$$X + 0,1163Y - 1,6153Z + 14,1163 = 0$$

Les distances en Å à ce plan, des atomes du cycle et des atomes liés au cycle sont rassemblées dans le tableau VIII.

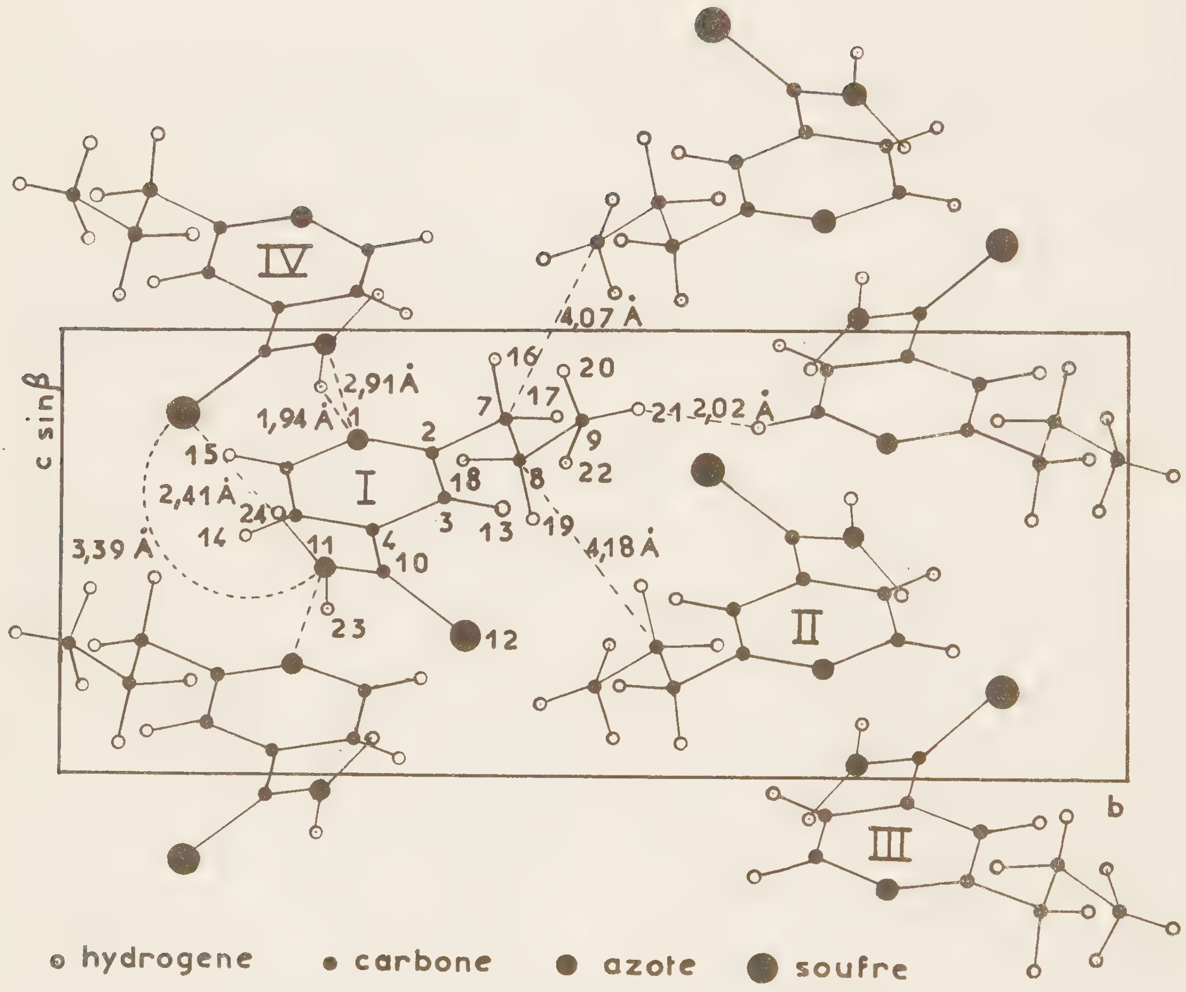
Tableau VIII

Azote	1	0.001			
Carbone	2	- 0.012	Carbone	7	0.002
Carbone	3	0.015	Hydrogène	13	0.064
Carbone	4	- 0.007	Carbone	10	- 0.037
Carbone	5	- 0.004	Hydrogène	14	0.036
Carbone	6	0.007	Hydrogène	15	0.150

Les atomes liés aux cinq carbones du cycle s'écartent très peu du plan du cycle. Seul l'hydrogène H_{15} paraît légèrement au dessus.

Les longueurs des quatre liaisons C—C du cycle pyridinique varient de 1,39 Å à 1,42 Å (valeur moyenne 1,40 Å). Les deux liaisons C—N sont très voisines, 1,35 Å et 1,36 Å .

Dans le dérivé non substitué en 2 , la thiocarbamoyl-4 pyridine, les quatre liaisons C—C cycliques sont



Projection parallelement à [100]

Figure 4

comprises entre 1,40 et 1,41 Å, en revanche les deux liaisons C—N sont différentes 1,32 et 1,36 Å (*8*).

En ce qui concerne les angles ils varient de 117°4 à 124°1. Ces deux limites se retrouvent également dans la thiocarbamoyl-4 pyridine.

Il est à noter que dans les deux cas l'angle le plus petit est l'angle C—N—C et l'angle le plus grand est l'un des angles N—C—C voisins.

4-2-4 LE GROUPEMENT THIOCARBAMOYLE

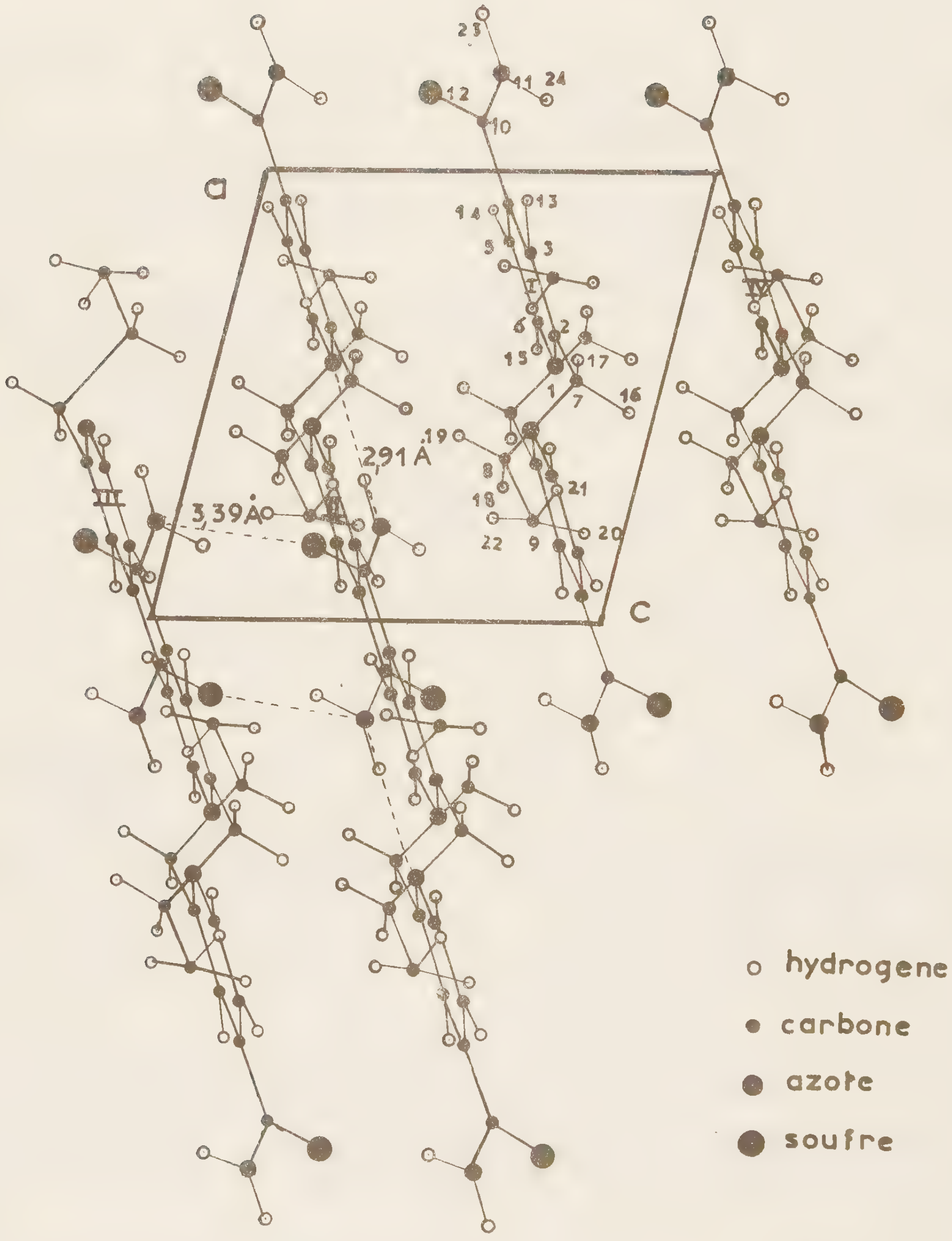
Les trois atomes N, C, S déterminent un plan dont l'équation est :

$$X \quad 1,1462Y - 1,6619Z + 21,0103 = 0$$

Il faut remarquer que l'atome de carbone C_4 est pratiquement dans ce plan, il s'en écarte de 0,12 Å ce qui est très faible. Les trois liaisons du groupe thiocarbamoyl sont coplanaires. On vérifie que la somme des trois angles qu'elles font entre elles est égale à 360°: l'atome C_{10} est donc du type sp^2.

Les longueurs des liaisons semblent indiquer une distribution électronique particulière qui ne correspond pas exactement à une double liaison C=S et à une liaison C—N.

La liaison C—N a une longueur de 1,33 Å sensiblement identique à celle qu'on trouve dans le cycle pyridinique et plus généralement dans les composés hétérocycliques (non saturés).



Projection parallelement à [010]

Figure 5

La longueur C–S (1,67 Å) est nettement plus longue que celle de la double liaison C=S (1,56), elle se rapproche de la liaison C–S hétérocyclique de valeur moyenne 1,73 Å.

L'angle dièdre des plans du cycle pyridinique et du groupe thiocarbamoyl a pour valeur 34°. L'atome de soufre est au dessus du plan du cycle (à 0,78 Å),l'atome d'azote est en dessous (à - 0,70 Å).

Cette rotation du groupe S–C–NH_2 est dû à son encombrement ; la distance entre les atomes S et H_{13} lié au carbone C_3 est de 2,63 Å ; elle est inférieure à la somme des rayons de Van der WAALS (3 Å). La distance entre les atomes N et H_{14} lié au C_5 est de 2,67 Å ; elle est sensiblement égale à la somme des rayons de Van der WALLS (2,7Å).

Dans le tableau IX nous avons comparé ces valeurs avec celles que l'on trouve dans la thiocarbamoyl-4 pyridine et dans quelques dérivés voisins.

Tableau IX

	C–N	C–C	C=S	$\widehat{H_2N-C-S}$	Φ	Réf.
Tréventix	1.34	1.51	1.67	124°2'	34°	
Thiocarbamoyl-4 pyridine	1.32	1.49	1.65	124°	38°	8
Thiourée	1.33		1.71	122°		29
Ethylène thiourée	1.32		1.71	110°		30
Acide thiobarbiturique	1.34 et 1.38		1.64	118°2		6
Benzamide	1.31	1.48		122°	28°	4
Nicotinamide	1.34	1.52		125°	28°	31
p-amino benzamide	1.35	1.49		122°	28°	2

Tableau X

	Distances interatomiques en Å	Somme des rayons de Van der WAALS en Å
N_1(I)......N_{11}(IV+a)	2,91	3,75
N_1(I)......C_6(IV)	3,48	3,35
N_1(I)......C_5(IV)	3,63	3,35
N_1(I)......N_{11}(I+a)	3,88	3,75
N_{11}(I).....S_{12}(IV)	3,36	4,00
N_{11}(I).....C_{10}(IV)	3,61	3,35
C_8(I)......N_{11}(IV+a)	3,65	3,35
C_8(I)......C_{10}(I+a)	3,70	3,60
C_8(I)......S_{12}(I+a)	3,74	3,65
C_8(I)......C_8(II)	4,18	3,60
C_2(I)......C_5(IV)	3,66	3,60
C_2(I)......C_6(IV)	3,67	3,60
C_5(I)......C_4(IV)	3,68	3,60
C_5(I)......S_{12}(IV)	3,79	3,65
C_5(I)......C_{10}(IV)	3,80	3,60
C_6(I)......C_5(IV)	3,70	3,60
C_6(I)......C_4(IV)	3,72	3,60
C_6(I)......C_6(IV)	3,89	3,60
C_3(I)......C_5(IV)	3,81	3,60
C_4(I)......C_5(IV)	3,88	3,60
C_7(I)......C_6(III+c)	3,94	3,60
C_9(I)......C_9(II+c)	4,09	3,60

4-2-5 GROUPE PROPYLE

Les trois atomes C_7, C_8, C_9 de la chaine propyle déterminent un plan d'équation

$$X - 1{,}8127Y + 1{,}5619Z + 9{,}2825 = 0$$

L'atome C_2 du cycle se trouve lui aussi très près de ce plan (à 0,15 Å);l'atome d'hydrogène H_{22} fixé sur le carbone terminal C_9 est lui également presque dans ce plan (à 0,21 Å). Les autres atomes d'hydrogène sont disposés symétriquement de part et d'autre.

Le plan de la chaine propyle fait un angle dièdre $\phi' = 69°$ avec le plan du cycle.

Il est à remarquer que l'agitation thermique des atomes C_7, C_8, C_9 et l'écart-type sur leurs coordonnées va en augmentant quand on s'éloigne du cycle.

Cela se traduit par une certaine incertitude sur la position du C_9 ce qui rend peu significatives d'une part la distance C_8-C_9 (1,57 Å), d'autre part la position des hydrogènes du $-CH_3$ terminal.

4-3 LA COHESION DANS LE CRISTAL

Nous avons porté dans le tableau X les distances intermoléculaires et en regard la somme des rayons de Van der WAALS qui leur correspondent.

Comme rayons pour les divers atomes nous avons retenus ceux que donne KITAIGORODSKII (21)

Hydrogène	1,15 Å	Carbone	1,80 Å
Azote	1,55 Å	Soufre	1,85 Å

Liaisons hydrogène

Figure 6

4-3-1 LIAISONS HYDROGENE

Sur la projection effectuée parallèlement à [010] on voit nettement des enchainements, orientés suivant la direction [201], de molécules associées par des liaisons hydrogène : N_1(I) --- H_{23}(I) – N_{11}(IV+a) (2,91 Å), l'angle de cette liaison est de 148°36.

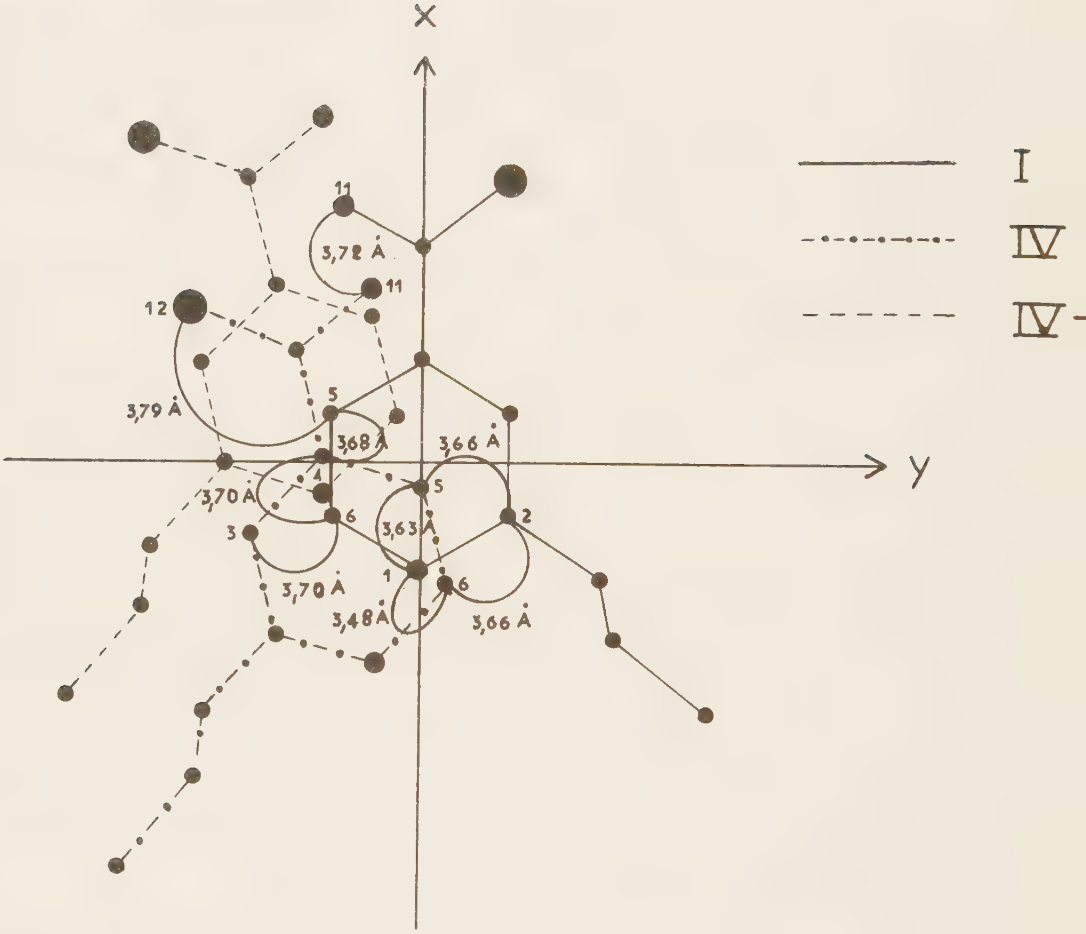
Ces liaisons peuvent être considérées comme de force moyenne (*25*).

Sur la même projection on voit des liaisons S(IV) --- H_{24}(I) – N_{11}(I) (3,39 Å). On a rarement observé des liaisons de ce type qui semblent pourtant être un caractère constant de ce genre de structure, puisqu'on la rencontre dans la Thiocarbamoyl-4 pyridine (*8*) et dans la thiourée (*29*) où les distances S---N sont du même ordre. L'angle N H S a pour valeur 155°23.

Remarquons d'autre part que les hydrogènes H_{23}, H_{24} sont dans le plan moyen du groupe thiocarbamoyl; l'azote N_1 est pratiquement lui aussi dans ce plan, tandis que le soufre se trouve à 0,73 Å de celui-ci : cette liaison est faible.

Ces deux sortes de liaisons hydrogène, formant un angle de 103°, organisent des couches (010) dans lesquelles les molécules sont presque perpendiculaires à ce plan (angle de 86,5°).

Ces liaisons hydrogène sont représentées sur la figure 6. Sur cette projection parallèle à [010], une molécule sur deux a été éffacée. Les chaines propyle ne sont pas représentées afin de simplifier le dessin.



x
y
I
IV
IV
3,72 Å
11
11
12
3,79 Å
5
3,68 Å
3,66 Å
4
3,70 Å
5
6
2
3
3,63 Å
1
6
3,70 Å
3,48 Å
3,66 Å

Figure 7

Sur les deux faces des couches, les chaines propyle de deux molécules centrosymétriques (I et II) voisinent et remplissent un espace peu dense.

4-3-2 FORCES DE VAN DER WAALS

a) <u>Environnement des cycles pyridiniques</u>

Outre les liaisons hydrogène, les forces de van der WAALS contribuent à assurer la cohésion cristalline entre molécules, d'une même couche, superposées de part et d'autre du plan de glissement [010] (figure 3).

Les distances les plus courtes entre les cycles pyridiniques sont de l'ordre de 3,60 Å (figure 7). L'angle entre les plans moyens des cycles de deux molécules superposées a pour valeur 7° (figure 8).

Les enchainements moléculaires parallèles dues à la liaison hydrogène de N ---H—N (2,91 Å) constituent des feuillets contenant approximativement les noyaux pyridiniques. Les contacts entre deux enchainements voisins s'effectuent entre atomes d'hydrogène, H_{15} relié au cycle de la molécule III+c et H_{21} relié au C_9 de la chaine propyle de la molécule 1; leur distance (2,02 Å) est inférieure à la somme des rayons de van der WAALS (2,2 Å). Ces contacts, dans une direction sensiblement perpendiculaire aux liaisons hydrogène N --- H — N fournissent la seule explication de la constitution des feuillets : il s'agit d'une interaction importante.

b) <u>Environnement des chaines propyle</u>

Entre ces feuillets signalons la proximité du C_8 de la molécule I avec le groupe thiocarbamoyle

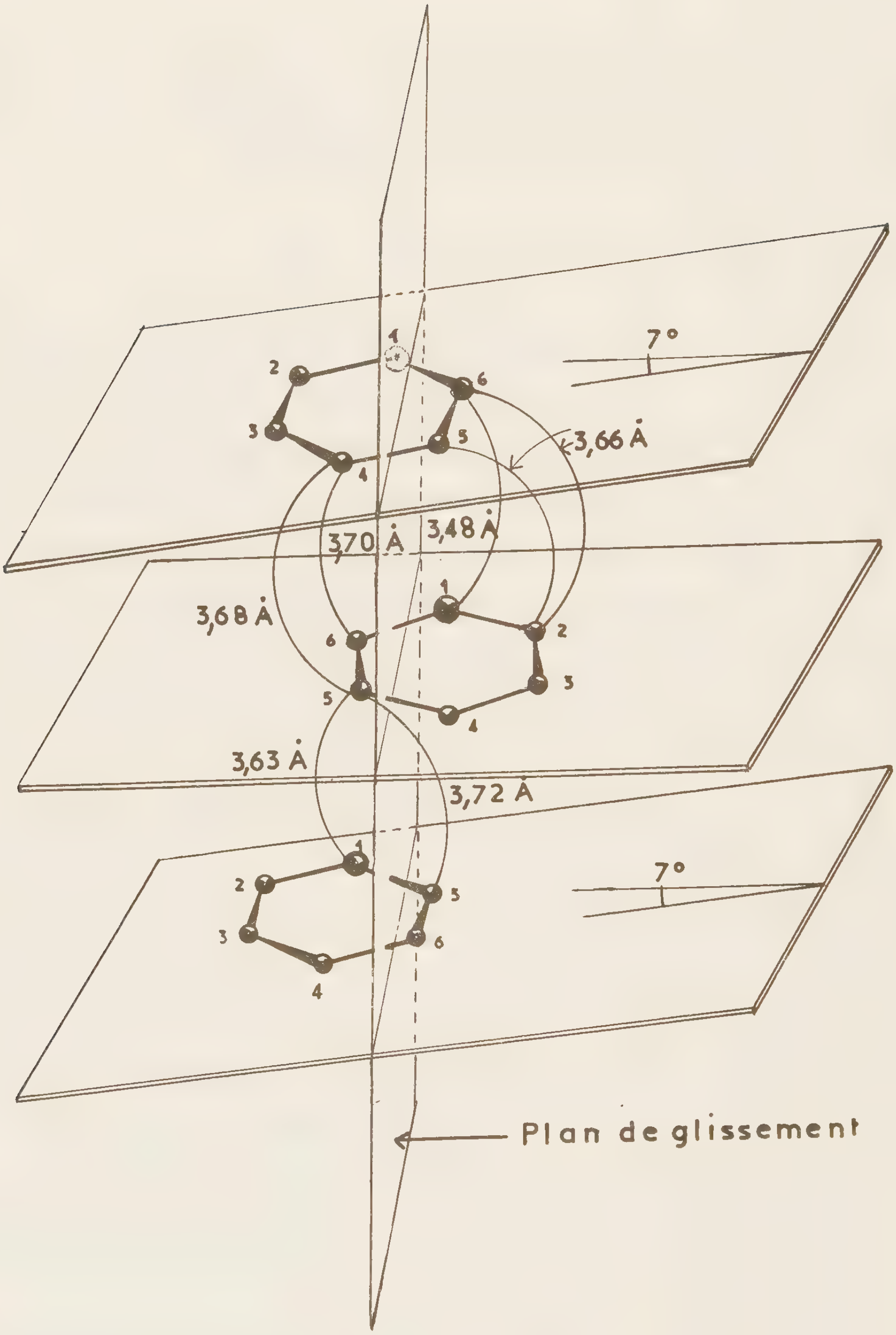


Figure 8

de la molécule I+a ($C_8 - C_{10}$: 3,70 ; C_8 - S : 3,74 Å.) (figure 3).

D'autre part ce même carbone 8 semble en contact assez lâche avec le N_{11} de la molécule IV+a (3,65). Ce qui semble donc le situer approximativement entre les groupes thiocarbamoyl de deux molécules superposées (I+a et IV+a).

Sur la projection parallèle à (100) on constate que la chaine propyle de la molécule I se situe entre celles des molécules II et II+c. (figure 4).

L'écart entre C_7(I) et C_9(II+c) est de 4,09 Å, Il est plus grand (4,18 Å),entre C_8(I) et C_8(II).
Entre les hydrogènes des chaines propyle le plus petit intervalle est de 2,50 Å.
Des distances de ce type se rencontrent entre les chaines aliphatiques (*17*) (*18*).

L'interaction entre les chaines propyle voisines est moins importante que celle qui existe entre la terminaison méthyle et le $C_6 - H_{15}$.

En résumé l'assemblage cristallin est constitués de l'enchainement de molécules antiparallèles formant des feuillets parallèles orientés suivant la direction (201)

Le lien entre molécules d'un même enchainement s'établit par une liaison hydrogène N ---H —N : il est donc étroit. En revanche les chaînes constituant le même feuillet

semblent associées de façon assez lâche par attraction entre noyau pyridinique et groupe propyle.

Entre molécules empilées le long du plan de glissement on note des liaisons hydrogènes S---H – N et des forces de van der WAALS entre cycles pyridiniques superposés qui constituent ,de la sorte, des couches moléculaires.

Il faut retenir l'absence d'un empilement <u>régulier</u> de ces cycles contrairement à ce qui caractérise la structure de la thiocarbamoyl-4 pyridine (base)(*8*) et à un degré moindre les structures de chlorhydrate et bromhydrate d'éthionamide (*13*).

CONCLUSIONS

L'établissement de programmes de calculs cristallographiques sur ordinateur I.B.M 1620 constitue le premier volet de notre travail.

Le second est la détermination, grâce en partie à ces nouveaux programmes, de la structure cristalline d'un médicament tuberculostatique la propyl-2 thiocarbamoyl-4 pyridine (ou TREVENTIX).

1) L'utilisation d'un microdensitomètre pour la mesure photométrique des intensités des rayons X diffractés a nécessité la mise au point de deux programmes conduisant aux facteurs de structure observés.

La réalisation d'un troisième, nous permet de transformer ceux-ci pour obtenir éventuellement une meilleure résolution de la fonction de PATTERSON grâce à la ponctualisation.

Afin de pouvoir utiliser un programme de synthèse de FOURIER tridimensionnelle (25) que nous avons adapté à l'ordinateur I.B.M 1620 nous avons été amené à établir un programme de calculs des facteurs de structure F_c pour tous les groupes tricliniques,monocliniques et orthorhombiques.

2) L'application de ces programmes entre pour une large part dans l'ensemble des calculs qui ont été nécessaires pour obtenir la structure de la propyl-2 thiocarbamoyl-4 pyridine.

L'étude de la configuration moléculaire fournit les précisions suivantes :

a) Le cycle pyridinique est plan; les liaisons C—N sont nettement plus courtes que les liaisons C—C, et l'angle C—N—C moins obtus que les angles C—C—C.

b) Le plan du groupe thiocarbamoyle fait avec le plan moyen du cycle un angle dièdre assez important (34°06) en raison de l'encombrement stérique. Les distances interatomiques indiquent un certain caractère de double liaison entre ses atomes de carbone et d'azote et en revanche, à un degré moindre, un certain caractère de simple liaison entre carbone et soufre.
Ce carbone est hybridé en sp^2.

c) Les trois atomes de carbone et l'un des atomes d'hydrogène terminaux de la chaine propyle sont dans un même plan qui fait un angle dièdre de 69°25' avec le plan moyen du cycle pyridinique.

La cohésion cristalline résulte surtout de liaisons hydrogène du type N—H....N ou N—H....S.

Des forces de van der WAALS s'exercent notamment entre atomes appartenant à deux cycles pyridiniques superposés, dont les plans moyens respectifs font un angle dièdre de 7° environ.

Enfin une certaine attraction semble intervenir entre noyau pyridinique et chaîne propyle de molécules voisines.

ooo

BIBLIOGRAPHIE

1 AHMED F.R.,HALL S.R.,PIPPY M.E. et HUBER C.P.,1966.

2 ALLEAUME M.,Thèse doctorat ès Sciences,Bordeaux 1967.

3 BOREL E.,DELTHEIL R. et HURON R., probabilités, Erreurs, 1960,A.COLIN,Paris.

4 BRUCE et PENFOLD R.,Acta Cryst.,1954,*7*,283.

5 BUERGER M.J.,Vector space,1959,J.Wiley and sons Inc., New-York.

6 CALAS M.R.,Thèse doctorat en Physique,Bordeaux,1968.

7 COCHRAN W.,Acta Cryst.,1951,*4*,81.

8 COLLETER J.C. et GADRET M.,Bull.Soc.Chim.Fr.,1967,*9*,3463.

9 COLLETER J.C. et GADRET M.,Acta Cryst.,1968,*24*,513.

10 COLLETER J.C. et GADRET M. Acta Cryst.,1968,*24*,520.

11 COLLETER J.C.,GADRET M. et GOURSOLLE M.,Bull.Soc.Pharm. Bordeaux,1968,*107*,170.

12 Von ELLER G.,Bull.Soc.Franç.Minér.Crist.,1955,*1-3*,186.

13 GADRET M.,Thèse doctorat en Pharmacie,Bordeaux,1965.

14 GAULTIER J.,Thèse doctorat ès Sciences,Bordeaux,1966.

15 GAY R.,Bull.Soc.Franç.Minér.Crist.,1954,*78*,1330.

16 GAY R.,Cours de Cristallographie,Tome III,1961,GAUTHIER-VILLARS,Paris.

17 HOSPITAL M.,Thèse doctorat ès Sciences,Bordeaux,1968.

18 HOUSTY J.,Thèse doctorat ès Sciences,Bordeaux,1966.

19 JENSEN L.H.,J.Am.Chem.Soc.,1954,*76*,4663.

20 JENSEN L.H.,J.Am.Chem.Soc.,1954,*78*,3993.

21 KITAIGORODSKII A.I.,Organic Chemical Crystallography, 1961,Consultant bureau,New-York.

22 KUPFER et TSOUCARIS D.,Bull.Soc.Franç.Minér.Crist.,1964, *57*,84.

23 LIBERMAN D.,RIST N.,GRUMBACH F. et CALS S.,Bull.Soc. Chim.Biologique,1957,*9-10*,1195.

24 LIBERMANN D.,RIST N. et GRUMBACH F.,Bull.Soc.Chim.Franç., 1958,*5*,687.

25 MARSH R.E.,BIERSTEDT R. et EICHHORN E.L.,Acta Cryst. 1962,*15*,310.

26 MASLEN E.N. et ABRAHAMSON S.,Z.Krist.,*118*,1.

27 ROMAIN P.,Bull.Fédération Française des Amicales des Pharmaciens de réserve,1960,*54*,221.

28 SHIONO R. et HALL D.,1966.

29 TRUTER,Acta Cryst.,1957,*10*,785.

30 WHEATLEY P.J.,Acta Cryst.,1953,*6*,639.

31 WRIGHT W.D.,KING G.S.D. et WHITE C.B.,Acta Cryst.,1954, *7*,283.

32 International Tables for X-Ray Crystallography,1952, KYNOCH PRESS.

APPENDICE

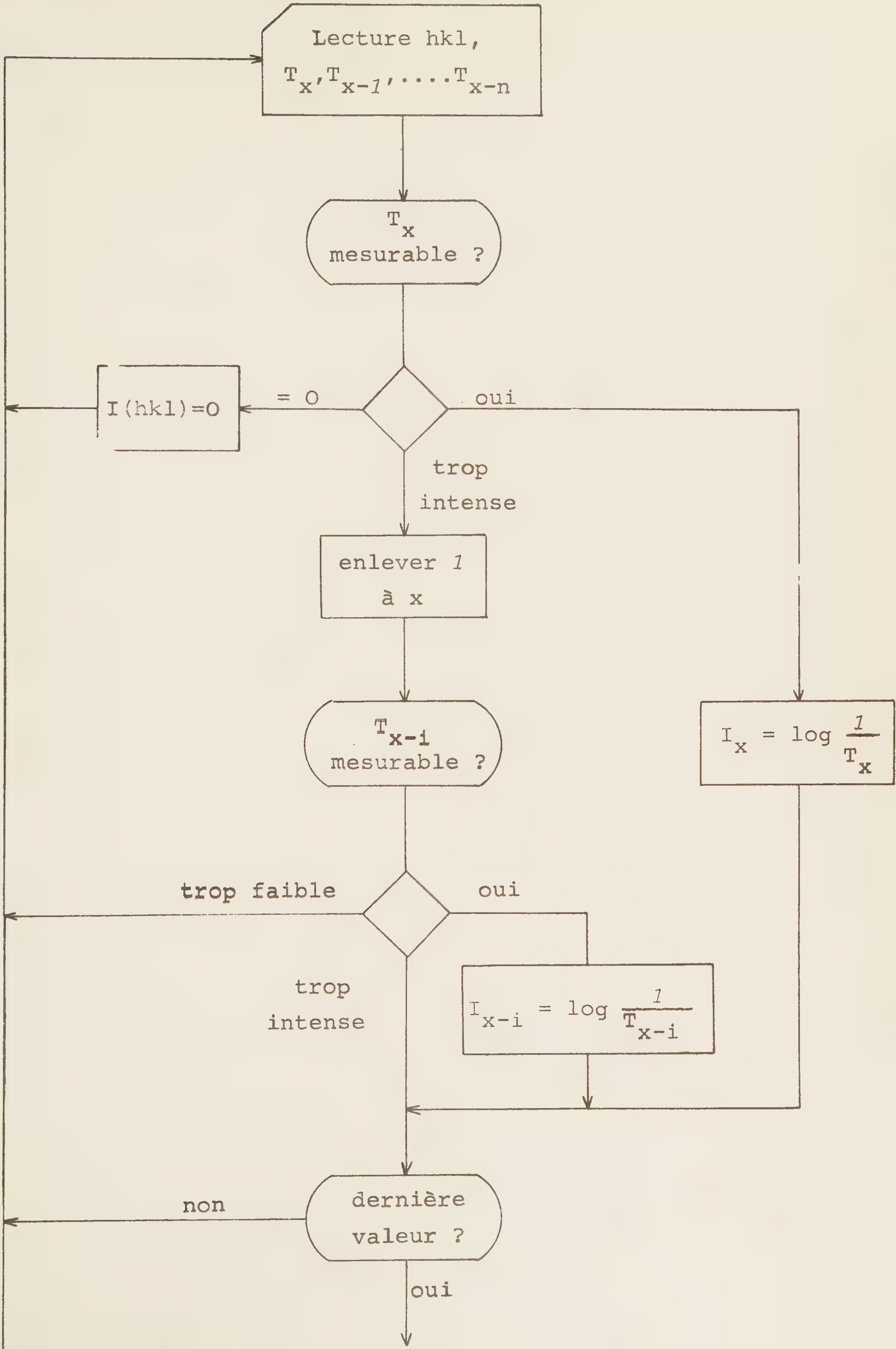
ORDINOGRAMMES

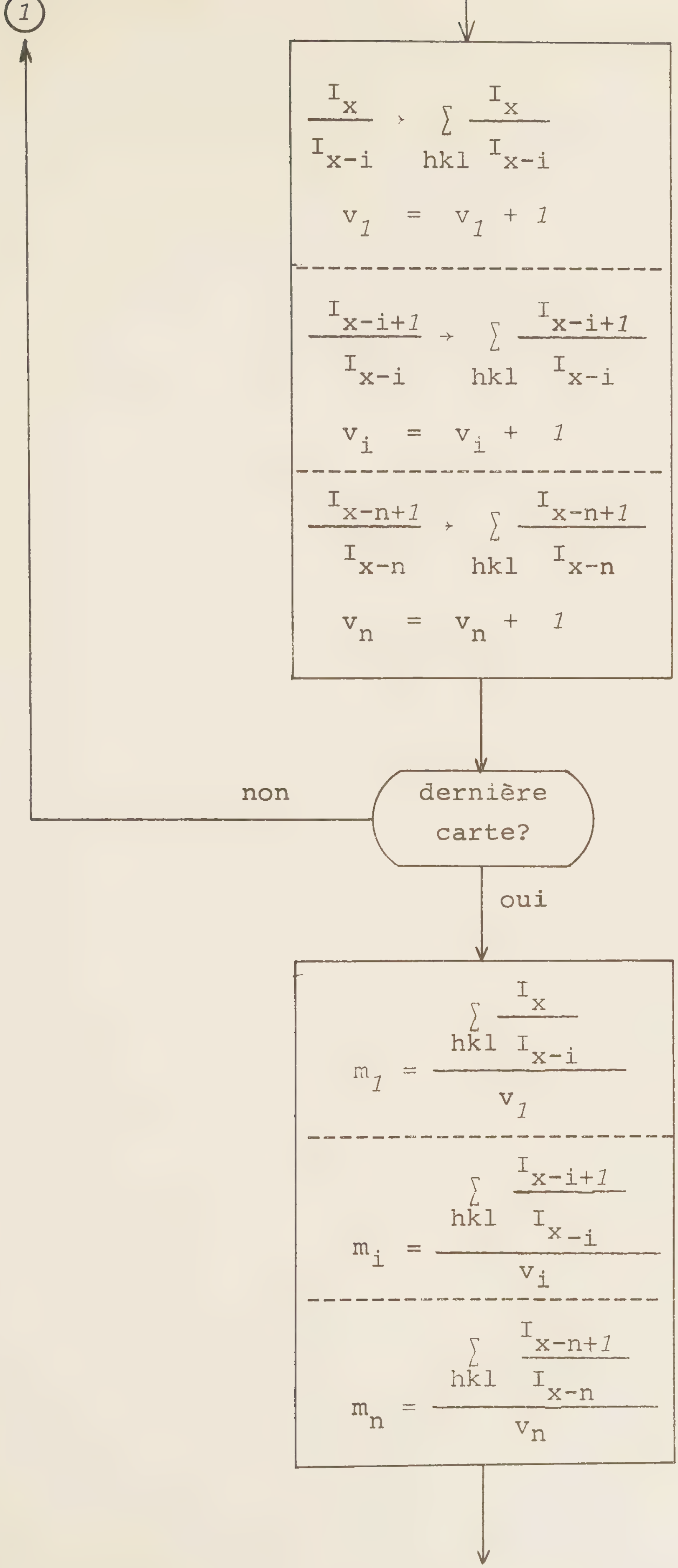
ORDINOGRAMME

du

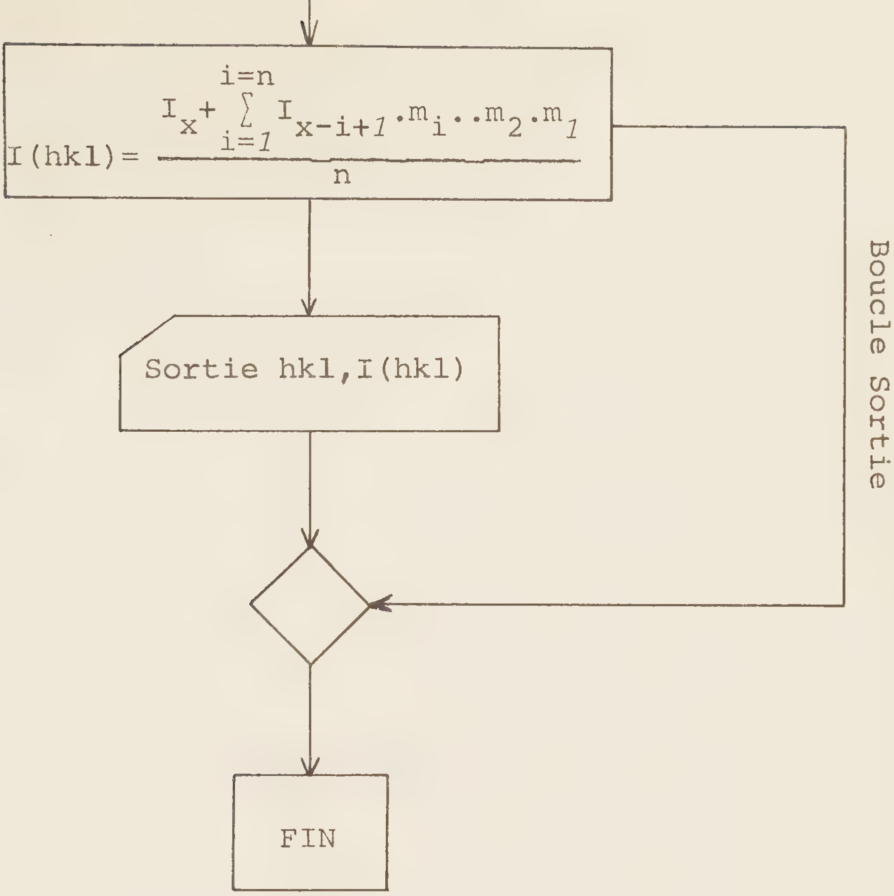
CALCUL DES INTENSITES

Calcul des intensites





1
$\frac{I_x}{I_{x-i}} \rightarrow \sum_{hkl} \frac{I_x}{I_{x-i}}$
$v_1 = v_1 + 1$
$\frac{I_{x-i+1}}{I_{x-i}} \rightarrow \sum_{hkl} \frac{I_{x-i+1}}{I_{x-i}}$
$v_i = v_i + 1$
$\frac{I_{x-n+1}}{I_{x-n}} \rightarrow \sum_{hkl} \frac{I_{x-n+1}}{I_{x-n}}$
$v_n = v_n + 1$
non
dernière carte?
oui
$m_1 = \frac{\sum_{hkl} \frac{I_x}{I_{x-i}}}{v_1}$
$m_i = \frac{\sum_{hkl} \frac{I_{x-i+1}}{I_{x-i}}}{v_i}$
$m_n = \frac{\sum_{hkl} \frac{I_{x-n+1}}{I_{x-n}}}{v_n}$



$I(hkl) = \frac{I_x + \sum_{i=1}^{i=n} I_{x-i+1} \cdot m_i \cdots m_2 \cdot m_1}{n}$
Sortie hkl,I(hkl)
Boucle Sortie
FIN

ORDINOGRAMME

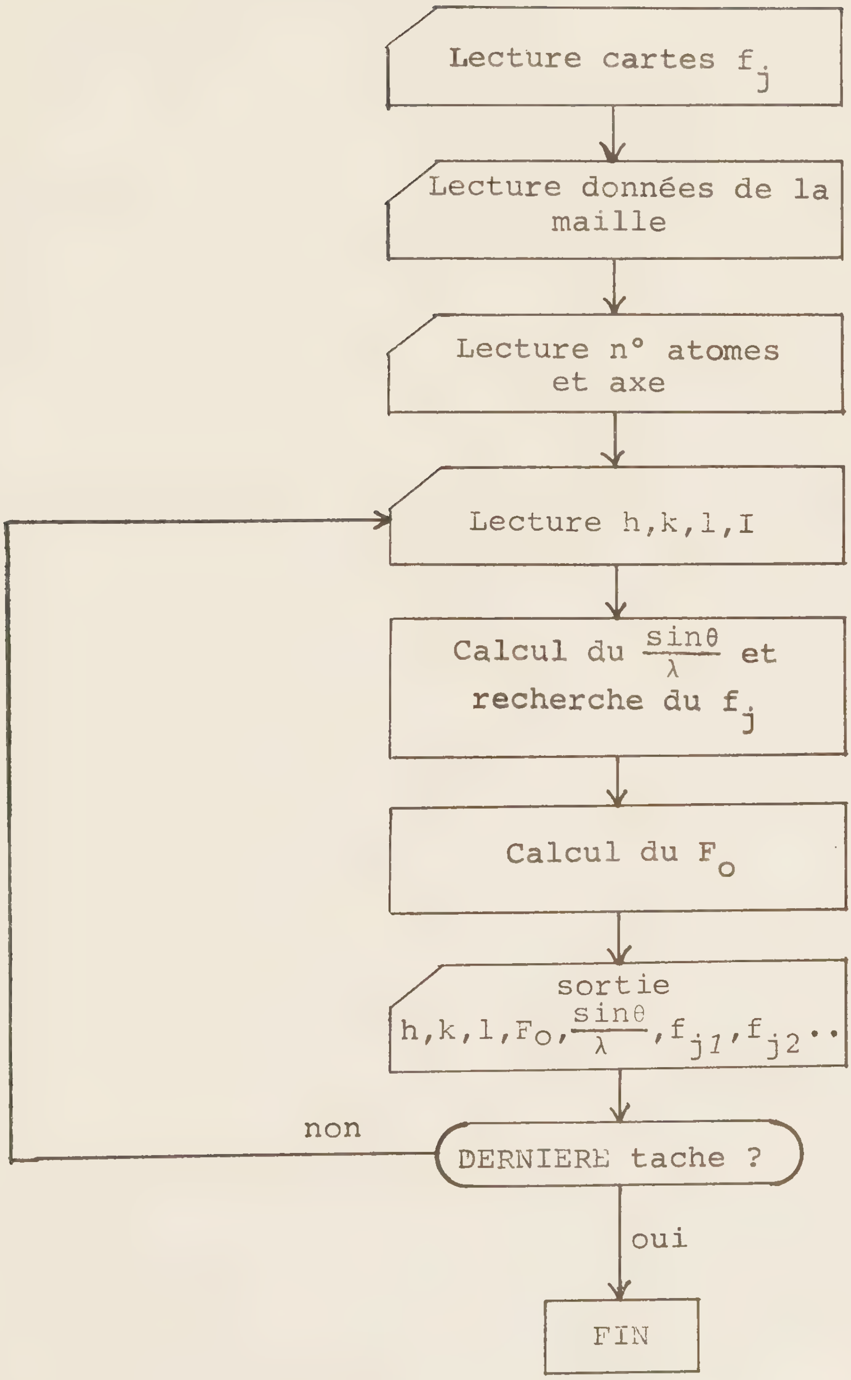
du

CALCUL DES FACTEURS

de

STRUCTURE OBSERVES

Calcul des F_o



ORDINOGRAMME

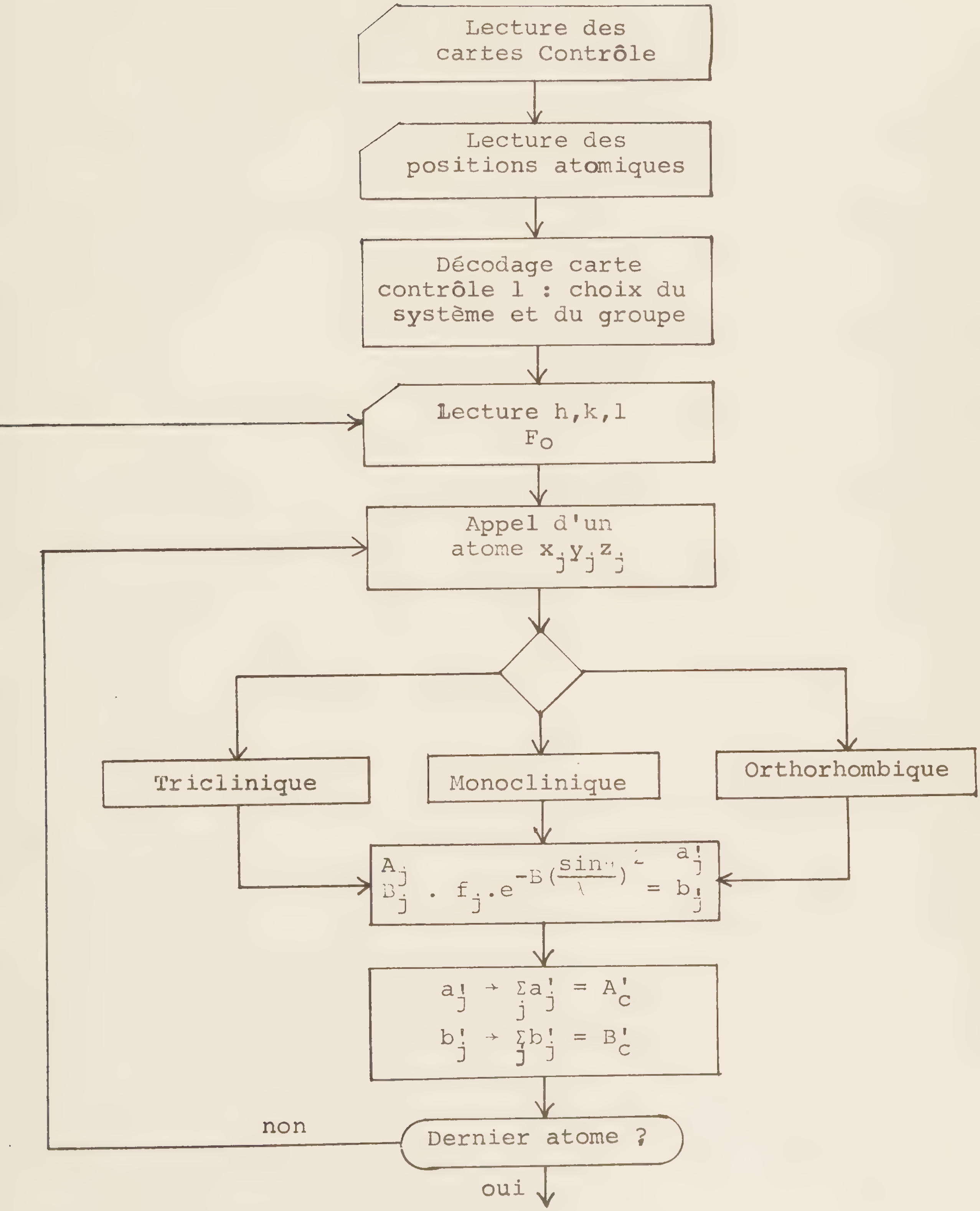
du

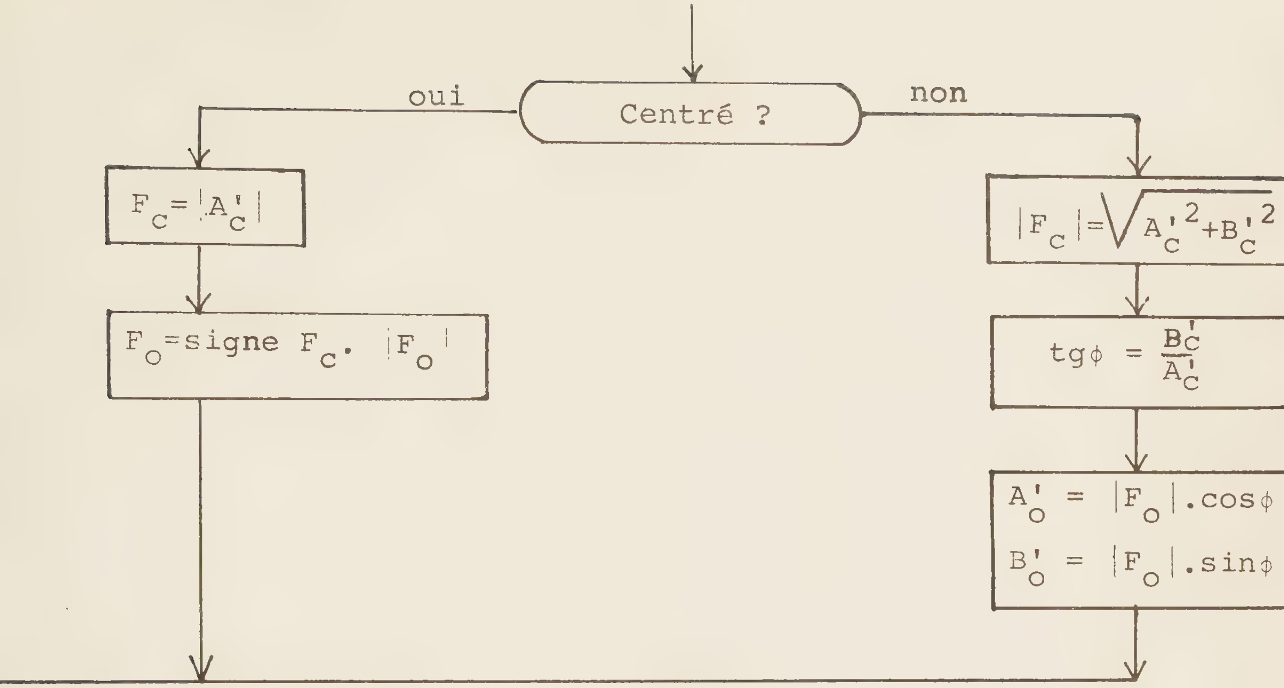
CALCUL DES FACTEURS

de

STRUCTURE CALCULES

Calcul des F_C




Centré ?
oui
non
$F_C = |A'_C|$
$F_O = \text{signe } F_C \cdot |F_O|$
$|F_C| = \sqrt{A'^2_C + B'^2_C}$
$tg\phi = \frac{B'_C}{A'_C}$
$A'_O = |F_O| . \cos\phi$
$B'_O = |F_O| . \sin\phi$

H	K	L	F OBS	F CALC
0	2	0	- 78.68	- 75.93
0	6	0	- 35.15	- 40.68
0	8	0	33.18	33.45
0	10	0	22.95	22.37
0	12	0	- 19.63	- 21.34
0	14	0	11.63	10.79
0	18	0	6.95	7.04
0	20	0	- 4.85	- 5.83
1	0	0	6.56	5.93
1	1	0	- 5.03	- 2.95
1	2	0	- 24.61	- 30.69
1	3	0	51.58	50.69
1	4	0	- 11.54	- 8.89
1	5	0	15.39	16.69
1	6	0	23.12	23.33
1	7	0	- 32.00	- 34.09
1	8	0	16.57	15.93
1	9	0	6.21	5.35
1	10	0	18.84	18.11
1	11	0	14.78	14.94
1	12	0	- 20.94	- 20.57
1	13	0	24.65	24.38
1	14	0	- 19.45	- 19.87
1	15	0	- 30.03	- 35.03
1	16	0	15.52	15.51
1	17	0	11.85	12.16
1	19	0	7.82	8.82
1	20	0	5.25	4.28
2	0	0	- 42.10	- 55.84
2	1	0	48.96	54.62
2	2	0	6.47	3.80
2	3	0	6.34	3.25
2	4	0	- 6.64	- 5.61
2	5	0	- 17.57	- 15.03
2	6	0	- 6.95	- 5.31
2	7	0	- 20.41	- 19.34
2	8	0	- 44.11	- 49.59
2	9	0	16.26	17.19
2	10	0	11.93	9.21

H	K	L	F OBS	F CALC
2	11	0	24.26	24.75
2	12	0	7.04	7.22
2	13	0	7.65	6.74
2	14	0	8.57	7.33
2	15	0	- 15.04	- 16.49
2	16	0	- 9.27	- 9.58
2	17	0	- 8.44	- 7.56
2	18	0	- 6.82	- 6.05
2	19	0	7.69	7.52
3	0	0	- 66.01	- 71.03
3	1	0	- 35.54	- 40.10
3	2	0	8.17	6.55
3	3	0	31.95	32.06
3	4	0	24.09	23.33
3	5	0	- 20.28	- 21.38
3	6	0	25.79	25.43
3	7	0	11.15	9.13
3	8	0	- 33.05	- 36.64
3	9	0	- 13.68	- 13.89
3	10	0	- 17.31	- 16.17
3	12	0	15.56	14.75
3	14	0	17.57	18.70
3	15	0	- 9.31	- 9.42
3	16	0	- 11.93	- 12.67
3	18	0	- 6.08	- 7.34
4	0	0	- 41.22	- 42.62
4	1	0	- 18.14	- 18.23
4	2	0	24.39	21.25
4	3	0	- 11.54	- 13.16
4	4	0	23.43	24.69
4	5	0	6.08	1.74
4	7	0	17.27	14.81
4	8	0	8.09	7.10
4	9	0	- 11.10	- 7.33
4	10	0	- 9.75	- 8.53
4	11	0	- 18.75	- 19.23
4	12	0	18.49	19.13
4	13	0	- 7.48	- 5.12
4	15	0	16.31	18.12

H	K	L	F OBS	F CALC
4	18	0	- 7.08	- 7.05
5	0	0	19.76	18.57
5	1	0	- 9.84	- 6.97
5	3	0	- 27.45	- 26.96
5	4	0	- 10.01	- 6.64
5	6	0	- 11.37	- 7.69
5	7	0	17.49	16.69
5	8	0	28.81	31.81
5	9	0	18.10	16.94
5	10	0	- 17.97	- 17.53
5	11	0	- 18.84	- 19.64
5	14	0	- 5.51	- 3.41
5	15	0	13.38	15.43
5	16	0	4.24	4.99
6	0	0	24.35	23.44
6	1	0	7.96	4.74
6	2	0	7.26	6.38
6	3	0	- 8.04	- 5.94
6	4	0	- 32.74	- 35.43
6	5	0	26.27	26.49
6	6	0	- 16.13	- 13.10
6	7	0	- 11.85	- 10.07
6	8	0	22.25	22.35
6	11	0	- 5.77	- 6.10
6	12	0	- 9.84	- 11.20
6	13	0	8.57	4.36
6	15	0	4.24	3.13
7	0	0	- 7.48	- 4.82
7	1	0	- 7.08	- 4.90
7	3	0	11.54	12.63
7	5	0	- 9.92	- 9.72
7	6	0	- 6.38	- 5.85
7	7	0	- 12.81	- 12.11
7	8	0	7.21	7.09
7	9	0	6.56	6.96
7	10	0	9.44	9.59
7	11	0	8.83	10.97
7	12	0	- 9.75	- 11.77
7	13	0	5.11	3.82

H	K	L	F OBS	F CALC
8	0	0	- 10.54	- 10.90
8	1	0	6.64	5.77
8	2	0	11.19	10.03
8	3	0	19.28	20.61
8	5	0	- 12.90	- 12.67
8	6	0	6.43	3.55
8	7	0	- 7.56	- 8.46
8	8	0	- 9.05	- 9.90
8	9	0	- 4.98	- 3.61
9	0	0	- 4.76	- 5.20
9	2	0	- 9.49	- 9.56
0	1	1	20.31	24.73
0	2	1	- 16.51	- 17.94
0	3	1	- 43.06	- 46.43
0	4	1	- 19.80	- 19.12
0	5	1	- 15.41	- 13.64
0	6	1	- 25.88	- 27.97
0	7	1	11.14	9.15
0	8	1	- 19.80	- 19.49
0	10	1	25.88	24.47
0	12	1	25.84	25.59
0	13	1	- 21.32	- 21.88
0	14	1	- 19.93	- 21.45
0	15	1	13.51	13.41
0	16	1	- 25.12	- 28.56
0	20	1	11.52	13.40
-1	1	1	43.90	38.76
-1	2	1	43.06	43.68
-1	3	1	- 87.76	- 94.67
-1	4	1	23.51	25.51
-1	5	1	- 39.34	- 44.75
-1	6	1	- 15.11	- 16.03
-1	7	1	20.43	21.29
-1	9	1	20.69	22.47
-1	12	1	- 9.41	- 7.53
-1	13	1	- 30.10	- 33.78
-1	15	1	9.16	6.26

H	K	L	F OBS	F CALC
-1	16	1	9.46	5.89
-2	1	1	27.78	30.46
-2	2	1	- 31.24	- 36.13
-2	3	1	- 16.80	- 12.54
-2	4	1	10.22	9.71
-2	5	1	- 9.12	- 11.29
-2	7	1	- 16.04	- 13.34
-2	8	1	36.90	43.62
-2	9	1	19.38	14.66
-2	10	1	- 17.73	- 15.09
-2	11	1	10.85	8.38
-2	12	1	- 10.98	- 9.28
-2	13	1	- 24.23	- 24.14
-2	14	1	7.81	4.48
-2	15	1	11.99	10.30
-2	16	1	17.05	19.82
-2	17	1	10.93	9.99
-2	20	1	- 7.51	- 7.94
-3	1	1	9.33	10.05
-3	2	1	- 35.63	- 39.21
-3	3	1	11.86	12.45
-3	4	1	- 8.44	- 8.47
-3	5	1	35.67	37.71
-3	6	1	32.51	37.37
-3	7	1	- 22.04	- 19.41
-3	9	1	13.34	10.84
-3	10	1	- 11.44	- 7.22
-3	12	1	- 14.10	- 12.22
-3	13	1	16.93	17.41
-3	14	1	11.99	10.73
-3	15	1	- 7.39	- 5.85
-3	16	1	14.61	15.55
-3	17	1	- 7.98	- 7.14
-3	18	1	- 10.13	- 11.14
-3	20	1	- 6.50	- 7.01
-4	1	1	- 39.93	- 43.54
-4	3	1	30.69	32.99
-4	5	1	24.53	26.88
-4	6	1	7.94	7.26

H	K	L	F OBS	F CALC
-4	7	1	4.77	3.44
-4	9	1	- 28.20	- 28.48
-4	10	1	- 8.49	- 6.50
-4	12	1	- 12.83	- 11.42
-4	13	1	15.79	17.23
-4	15	1	- 8.74	- 6.37
-4	17	1	- 8.61	- 8.94
-4	18	1	- 7.22	- 4.62
-5	1	1	- 12.58	- 11.82
-5	2	1	14.56	13.23
-5	3	1	11.95	9.14
-5	6	1	- 14.10	- 14.35
-5	7	1	- 26.98	- 29.31
-5	8	1	- 18.79	- 18.77
-5	10	1	9.75	7.21
-5	11	1	- 10.89	- 9.66
-5	12	1	15.75	16.26
-5	13	1	21.44	22.96
-5	14	1	- 10.38	- 9.27
-5	16	1	- 9.08	- 9.77
-6	2	1	24.65	24.91
-6	4	1	- 14.10	- 11.86
-6	5	1	- 19.33	- 18.18
-6	6	1	9.67	5.33
-6	7	1	32.80	35.09
-6	8	1	- 22.63	- 22.90
-6	10	1	25.96	28.37
-6	11	1	- 10.05	- 10.61
-6	12	1	9.62	7.79
-6	14	1	- 8.95	- 8.39
-6	16	1	- 8.65	- 9.99
-7	1	1	20.56	19.17
-7	2	1	17.27	17.17
-7	5	1	- 28.16	- 31.49
-7	6	1	- 11.52	- 9.63
-7	7	1	18.24	18.23
-7	8	1	10.43	8.62
-7	9	1	8.82	6.78
-7	10	1	- 8.15	- 5.27

H	K	L	F OBS	F CALC
-7	11	1	8.70	5.27
-7	13	1	- 8.32	- 7.60
-8	2	1	- 12.79	- 12.57
-8	4	1	- 8.36	- 6.97
-8	6	1	8.99	8.63
-8	9	1	9.62	10.48
-8	10	1	- 6.67	- 7.23
-9	2	1	- 12.07	- 13.73
-9	6	1	6.29	6.44
1	1	1	8.91	9.58
1	2	1	74.93	77.14
1	3	1	28.96	29.92
1	4	1	12.24	10.10
1	5	1	48.55	48.72
1	7	1	- 32.67	- 34.74
1	8	1	- 39.09	- 43.38
1	9	1	- 7.43	- 4.66
1	10	1	14.40	12.76
1	11	1	18.53	18.13
1	13	1	11.31	8.38
1	15	1	9.16	7.26
1	16	1	- 15.32	- 15.31
1	17	1	- 10.64	- 9.69
1	18	1	9.62	9.56
1	20	1	8.06	8.47
2	1	1	- 40.19	- 41.28
2	2	1	- 19.04	- 22.11
2	3	1	24.61	25.69
2	4	1	- 9.67	- 9.78
2	5	1	65.39	68.57
2	6	1	- 17.69	- 16.84
2	7	1	- 12.62	- 11.99
2	8	1	27.48	29.88
2	9	1	- 17.22	- 17.39
2	10	1	- 7.05	- 5.41
2	11	1	- 5.99	- 5.14
2	12	1	9.84	9.49
2	13	1	22.20	25.49
2	17	1	- 13.59	- 14.99

H	K	L	F OBS	F CALC
2	20	1	- 4.35	- 4.27
3	1	1	- 24.65	- 26.26
3	2	1	- 21.74	- 21.59
3	3	1	20.31	18.95
3	4	1	- 5.19	- 4.04
3	5	1	- 13.00	- 10.73
3	6	1	30.65	35.40
3	7	1	- 10.00	- 10.95
3	8	1	9.75	8.72
3	9	1	- 20.90	- 20.45
3	10	1	- 16.42	- 15.48
3	12	1	- 11.40	- 9.43
3	13	1	11.31	11.17
3	14	1	13.68	13.06
3	16	1	13.51	12.03
3	19	1	- 5.99	- 4.74
4	1	1	11.61	10.15
4	2	1	- 17.43	- 17.02
4	3	1	- 15.75	- 15.84
4	4	1	- 7.43	- 6.69
4	5	1	- 16.51	- 15.05
4	6	1	8.44	6.53
4	8	1	24.65	25.74
4	9	1	25.79	26.08
4	10	1	- 18.36	- 17.28
4	11	1	- 19.67	- 22.07
4	12	1	- 16.42	- 18.23
4	14	1	6.42	5.70
4	15	1	- 8.23	- 6.33
4	16	1	11.90	13.04
4	17	1	9.88	10.38
5	1	1	20.52	18.95
5	2	1	- 9.29	- 7.47
5	3	1	- 10.26	- 5.70
5	4	1	17.18	14.16
5	5	1	- 35.16	- 40.90
5	6	1	- 19.59	- 19.27
5	7	1	38.75	46.38
5	8	1	8.11	6.82

H	K	L	F OBS	F CALC
5	9	1	10.60	8.80
5	10	1	- 12.75	- 10.91
5	11	1	- 7.01	- 3.93
5	12	1	5.49	5.22
5	13	1	- 11.48	- 12.69
5	17	1	9.54	11.03
6	1	1	10.43	8.92
6	2	1	9.33	8.04
6	3	1	12.33	10.91
6	5	1	- 21.53	- 21.49
6	8	1	- 17.81	- 18.24
6	10	1	19.76	22.20
6	11	1	8.40	7.47
6	12	1	7.09	6.28
6	13	1	- 5.95	- 2.47
6	14	1	- 3.97	- 5.32
6	15	1	- 4.05	- 2.97
7	1	1	- 15.41	- 15.08
7	2	1	18.45	20.07
7	3	1	9.33	9.01
7	4	1	10.60	10.17
7	5	1	11.23	10.81
7	6	1	- 12.71	- 13.81
7	7	1	- 6.88	- 5.48
7	8	1	- 8.19	- 7.27
7	9	1	- 8.32	- 7.72
7	10	1	6.59	7.27
7	11	1	4.47	2.20
7	12	1	6.25	4.63
7	13	1	3.04	2.26
8	1	1	- 9.08	- 10.26
8	3	1	5.53	5.09
8	4	1	- 7.01	- 6.33
8	5	1	10.68	11.73
8	6	1	5.61	4.45
8	7	1	- 6.71	- 8.00
8	8	1	- 5.32	- 4.23
8	9	1	- 13.09	- 16.28
8	10	1	6.71	8.62

H	K	L	F OBS	F CALC
1	1	2	18.53	20.21
1	2	2	- 12.92	- 8.83
1	3	2	- 38.12	- 40.99
1	4	2	33.41	35.22
1	5	2	8.21	7.73
1	6	2	- 7.09	- 5.32
1	7	2	7.68	7.16
1	8	2	- 49.76	- 49.95
1	9	2	14.51	12.53
1	10	2	- 9.74	- 10.35
1	11	2	- 15.78	- 15.45
1	12	2	21.18	23.56
1	14	2	18.90	18.05
1	16	2	- 10.64	- 11.18
1	18	2	- 11.54	- 14.71
2	0	2	- 59.29	- 60.38
2	1	2	- 36.21	- 38.55
2	2	2	24.62	28.72
2	3	2	- 6.51	- 5.51
2	5	2	15.41	13.31
2	6	2	36.42	36.98
2	7	2	20.06	19.80
2	8	2	- 10.96	- 9.19
2	9	2	- 17.10	- 15.11
2	11	2	- 27.69	- 30.76
2	15	2	11.49	7.52
2	17	2	12.34	14.08
2	19	2	- 11.22	- 13.49
3	0	2	- 6.46	- 5.50
3	1	2	- 13.50	- 15.40
3	2	2	35.63	35.44
3	3	2	- 21.76	- 20.53
3	4	2	- 23.40	- 22.71
3	5	2	- 8.68	- 8.50
3	6	2	- 12.92	- 10.79
3	7	2	23.77	25.79
3	8	2	22.50	23.67
3	10	2	10.69	8.89
3	11	2	- 11.28	- 9.32

H	K	L	F OBS	F CALC
3	12	2	- 7.73	- 4.67
3	13	2	- 11.28	- 8.37
3	14	2	- 10.32	- 9.54
3	15	2	16.25	17.16
3	16	2	8.52	7.92
3	18	2	7.15	8.08
4	0	2	29.91	30.48
4	1	2	5.82	4.82
4	3	2	15.09	13.26
4	4	2	- 31.34	- 34.41
4	5	2	- 9.53	- 7.76
4	6	2	- 17.15	- 15.00
4	8	2	38.86	41.64
4	10	2	- 15.25	- 14.49
4	12	2	- 9.90	- 8.19
4	14	2	- 10.59	- 10.33
4	15	2	6.88	5.78
4	16	2	6.72	5.96
4	18	2	8.21	10.05
5	0	2	14.08	11.81
5	1	2	16.78	16.49
5	2	2	- 6.67	- 4.69
5	3	2	8.95	6.35
5	4	2	- 8.52	- 5.99
5	5	2	14.88	12.77
5	6	2	- 19.16	- 19.14
5	7	2	- 24.78	- 28.83
5	8	2	17.58	16.74
5	10	2	- 8.31	- 5.54
5	11	2	15.88	16.18
5	15	2	- 12.07	- 14.14
5	16	2	- 5.72	- 4.56
5	17	2	- 5.82	- 5.26
6	0	2	- 24.25	- 26.09
6	3	2	11.28	12.66
6	4	2	20.91	23.20
6	5	2	- 9.90	- 10.01
6	7	2	- 16.73	- 16.93
6	8	2	- 11.22	- 9.43

H	K	L	F OBS	F CALC
6	9	2	10.69	9.29
6	12	2	6.30	6.07
6	13	2	9.37	8.26
6	15	2	- 11.28	- 14.65
7	0	2	- 19.54	- 21.63
7	2	2	12.23	12.42
7	6	2	12.07	11.82
7	8	2	- 17.21	- 21.03
7	9	2	- 7.04	- 5.55
7	12	2	12.34	16.07
7	13	2	- 3.97	- 4.21
8	1	2	- 11.28	- 11.37
8	2	2	- 10.96	- 10.55
8	3	2	- 7.57	- 9.01
8	4	2	11.33	11.71
8	6	2	6.67	5.32
8	7	2	11.96	14.95
8	8	2	- 5.45	- 5.17
8	9	2	- 5.66	- 5.73
0	0	2	- 65.28	- 70.10
0	1	2	- 12.44	- 10.62
0	2	2	- 41.29	- 44.12
0	3	2	35.05	34.50
0	4	2	43.41	45.94
0	6	2	8.84	7.09
0	7	2	- 23.88	- 22.73
0	8	2	- 22.82	- 23.81
0	10	2	- 9.74	- 7.79
0	11	2	15.99	17.04
0	12	2	11.70	9.38
0	13	2	23.08	19.89
0	14	2	- 14.56	- 12.41
0	15	2	- 22.18	- 22.92
0	16	2	6.41	6.98
0	18	2	- 14.29	- 15.64
0	20	2	9.74	11.13
0	21	2	5.19	6.15
-1	0	2	171.53	178.58
-1	1	2	- 25.31	- 26.19

H	K	L	F OBS	F CALC
-1	2	2	- 69.88	- 75.38
-1	3	2	65.12	68.91
-1	4	2	17.89	17.20
-1	5	2	- 25.78	- 26.30
-1	6	2	- 10.80	- 7.58
-1	7	2	- 15.35	- 16.17
-1	8	2	9.90	5.15
-1	10	2	13.76	12.26
-1	11	2	27.58	28.48
-1	12	2	- 15.25	- 15.29
-1	14	2	16.78	16.51
-1	15	2	- 20.75	- 21.33
-1	19	2	13.92	18.05
-1	20	2	- 6.88	- 1.30
-2	0	2	81.85	90.49
-2	1	2	49.76	51.04
-2	2	2	16.09	14.88
-2	4	2	- 43.94	- 45.55
-2	5	2	- 17.15	- 15.12
-2	6	2	16.99	14.26
-2	7	2	- 14.08	- 11.92
-2	8	2	16.89	13.91
-2	9	2	9.11	7.64
-2	10	2	28.38	30.42
-2	11	2	14.82	12.09
-2	12	2	- 26.31	- 27.62
-2	13	2	- 16.99	- 16.64
-2	15	2	17.58	16.91
-2	16	2	12.12	12.15
-2	17	2	- 14.51	- 14.97
-2	18	2	8.95	8.59
-2	20	2	- 7.73	- 3.00
-3	0	2	- 15.51	- 17.00
-3	1	2	- 24.72	- 28.53
-3	2	2	9.00	7.40
-3	3	2	- 30.55	- 31.51
-3	4	2	- 30.07	- 33.22
-3	5	2	12.28	8.33
-3	7	2	10.32	7.07

H	K	L	F OBS	F CALC
-3	9	2	10.80	7.56
-3	10	2	25.52	25.83
-3	11	2	- 23.19	- 22.51
-3	12	2	- 17.84	- 17.35
-3	14	2	- 15.94	- 16.35
-3	16	2	6.14	6.22
-3	18	2	5.77	7.84
-3	19	2	- 8.84	- 9.62
-4	1	2	16.20	15.55
-4	2	2	- 14.29	- 11.05
-4	3	2	- 30.44	- 31.18
-4	4	2	12.97	9.73
-4	5	2	39.18	38.70
-4	6	2	- 9.95	- 10.26
-4	7	2	8.31	5.39
-4	8	2	- 14.88	- 14.06
-4	9	2	- 9.05	- 8.15
-4	10	2	- 11.75	- 10.64
-4	11	2	- 24.14	- 26.25
-4	12	2	6.41	7.43
-4	14	2	6.41	5.48
-4	15	2	19.06	22.76
-4	16	2	- 5.82	- 6.94
-4	17	2	5.29	4.12
-4	19	2	- 7.62	- 9.20
-5	0	2	- 45.00	- 48.47
-5	1	2	- 13.02	- 10.25
-5	2	2	13.50	9.73
-5	3	2	- 19.27	- 17.16
-5	4	2	27.42	28.24
-5	5	2	- 7.36	- 6.35
-5	7	2	20.70	20.84
-5	8	2	- 10.80	- 8.01
-5	10	2	- 15.25	- 15.83
-5	11	2	6.46	6.89
-5	12	2	22.45	24.21
-5	18	2	- 8.47	- 10.50
-6	0	2	- 21.44	- 22.90
-6	2	2	8.42	7.06

H	K	L	F OBS	F CALC
-6	3	2	25.84	25.94
-6	4	2	18.85	17.40
-6	6	2	6.99	6.62
-6	7	2	- 6.41	- 3.91
-6	8	2	5.45	4.57
-6	9	2	- 22.23	- 21.15
-6	10	2	- 15.25	- 14.29
-6	11	2	15.83	17.20
-6	12	2	9.79	9.24
-6	14	2	6.94	8.26
-6	15	2	- 8.36	- 8.85
-6	16	2	- 4.92	- 5.11
-7	0	2	8.95	5.52
-7	1	2	12.39	11.94
-7	2	2	12.39	11.18
-7	3	2	14.35	11.14
-7	4	2	- 19.96	- 19.61
-7	5	2	- 20.28	- 19.27
-7	7	2	- 9.79	- 8.50
-7	8	2	8.10	6.66
-7	10	2	- 9.00	- 7.99
-7	11	2	13.24	16.19
-7	14	2	7.52	8.34
-7	15	2	- 10.96	- 14.77
-8	0	2	10.80	9.65
-8	1	2	17.79	19.20
-8	4	2	- 11.54	- 10.64
-8	6	2	- 11.06	- 10.86
-8	7	2	- 7.25	- 6.94
-8	8	2	11.65	12.54
-8	10	2	7.52	6.77
-8	12	2	- 8.89	- 11.37
-9	3	2	- 12.39	- 13.07
-9	5	2	10.06	10.46
-9	8	2	6.62	7.73

H	K	L	F OBS	F CALC
7	6	3	14.15	16.79
7	5	3	8.10	6.61
7	4	3	- 10.78	- 9.61
7	2	3	- 14.91	- 18.22
6	1	3	- 18.93	- 18.91
6	3	3	12.12	10.44
6	5	3	13.86	14.40
6	9	3	- 15.32	- 17.35
5	1	3	- 18.58	- 20.25
5	2	3	12.00	10.02
5	3	3	20.97	22.86
5	5	3	9.03	6.40
5	7	3	- 8.45	- 6.27
5	8	3	- 16.95	- 15.80
5	9	3	- 13.57	- 13.84
5	10	3	16.89	16.00
5	13	3	8.80	9.82
4	1	3	11.07	7.35
4	2	3	14.79	13.84
4	3	3	12.12	11.95
4	4	3	18.76	17.84
4	5	3	- 28.83	- 32.43
4	6	3	- 22.60	- 23.94
4	7	3	25.63	28.51
4	8	3	- 12.35	- 10.85
4	9	3	- 12.17	- 10.18
4	10	3	9.67	8.63
4	11	3	7.69	7.16
4	12	3	16.31	19.49
4	14	3	- 8.97	- 9.95
3	1	3	19.51	20.32
3	2	3	12.23	12.01
3	3	3	- 17.71	- 18.43
3	5	3	- 19.05	- 16.36
3	6	3	- 27.43	- 27.46
3	7	3	19.45	18.91
3	8	3	17.53	16.80
3	9	3	31.92	33.22
3	11	3	- 20.04	- 22.68

H	K	L	F OBS	F CALC
3	12	3	8.45	2.68
3	14	3	- 11.71	- 10.79
3	15	3	- 8.21	- 8.93
2	1	3	14.74	17.17
2	4	3	- 7.81	- 7.55
2	5	3	- 41.76	- 39.72
2	6	3	23.82	25.88
2	9	3	14.85	14.96
2	10	3	- 12.52	- 11.57
2	12	3	- 15.38	- 15.21
2	13	3	- 10.72	- 10.11
2	16	3	11.13	12.20
2	17	3	10.25	13.79
1	1	3	- 19.57	- 20.92
1	2	3	- 52.83	- 54.07
1	4	3	- 10.95	- 11.79
1	5	3	15.09	14.91
1	6	3	13.40	11.53
1	8	3	35.88	34.20
1	9	3	- 9.84	- 6.25
1	10	3	- 19.92	- 23.23
1	11	3	- 10.02	- 6.86
1	14	3	9.09	7.93
1	16	3	6.64	7.34
0	1	3	- 17.77	- 17.94
0	2	3	7.28	4.57
0	3	3	18.93	20.20
0	4	3	- 9.67	- 10.09
0	5	3	66.58	59.20
0	6	3	25.10	23.10
0	7	3	- 32.79	- 33.69
0	8	3	- 7.22	- 5.36
0	9	3	- 10.08	- 11.69
0	10	3	- 7.22	- 6.84
0	11	3	10.19	10.14
0	12	3	- 15.78	- 14.88
0	13	3	17.12	17.45
0	14	3	16.60	18.22
0	17	3	- 12.99	- 14.37

H	K	L	F OBS	F CALC
-1	1	3	- 12.23	- 16.04
-1	3	3	16.13	14.87
-1	4	3	9.32	11.28
-1	5	3	30.40	29.94
-1	6	3	- 10.54	- 6.43
-1	7	3	- 9.09	- 7.16
-1	8	3	- 20.39	- 18.90
-1	9	3	- 24.23	- 24.70
-1	10	3	12.06	10.35
-1	11	3	15.38	16.58
-1	12	3	16.13	15.46
-1	15	3	15.20	16.22
-1	16	3	- 16.95	- 19.16
-1	17	3	- 11.24	- 11.57
-2	1	3	20.62	21.97
-2	2	3	20.85	20.43
-2	3	3	- 41.76	- 41.31
-2	4	3	9.14	9.26
-2	5	3	- 11.47	- 7.66
-2	6	3	- 40.95	- 37.88
-2	7	3	9.79	6.47
-2	8	3	- 11.07	- 9.03
-2	10	3	19.10	22.65
-2	12	3	11.24	11.12
-2	13	3	- 9.55	- 7.98
-2	14	3	- 9.67	- 11.23
-2	15	3	9.61	8.49
-2	16	3	- 14.68	- 16.94
-2	17	3	- 10.60	- 9.62
-3	1	3	12.29	11.64
-3	2	3	28.25	29.19
-3	3	3	- 27.73	- 24.98
-3	4	3	22.13	21.01
-3	5	3	- 15.49	- 16.82
-3	6	3	- 29.18	- 28.65
-3	7	3	8.33	8.26
-3	8	3	13.28	10.06
-3	9	3	18.00	17.30
-3	13	3	- 34.42	- 33.20

H	K	L	F OBS	F CALC
-3	15	3	6.81	5.65
-3	17	3	9.73	10.28
-4	1	3	35.71	35.56
-4	2	3	- 23.82	- 23.51
-4	3	3	- 12.93	- 10.98
-4	5	3	- 11.18	- 10.20
-4	6	3	12.52	13.68
-4	7	3	- 19.05	- 21.02
-4	8	3	9.14	5.67
-4	9	3	27.03	29.79
-4	16	3	10.72	10.72
-5	1	3	- 14.97	- 13.97
-5	2	3	- 18.81	- 20.04
-5	3	3	12.12	10.85
-5	4	3	- 10.66	- 10.14
-5	5	3	11.94	10.69
-5	6	3	27.38	25.39
-5	7	3	14.79	15.50
-5	10	3	- 12.52	- 12.20
-5	12	3	- 13.69	- 14.61
-5	14	3	8.33	9.83
-5	15	3	- 9.26	- 7.90
-6	1	3	- 16.43	- 15.44
-6	2	3	- 12.70	- 10.94
-6	3	3	16.66	16.90
-6	5	3	9.44	8.57
-6	6	3	11.13	11.39
-6	7	3	- 20.91	- 23.30
-6	9	3	- 9.67	- 9.34
-6	10	3	- 13.63	- 14.52
-6	13	3	15.32	19.93
-7	1	3	- 14.21	- 15.02
-7	2	3	13.40	12.06
-7	4	3	- 12.52	- 12.16
-7	6	3	12.12	11.67
-7	8	3	- 20.10	- 23.98
-7	9	3	- 13.57	- 14.41
-7	10	3	14.97	17.59

H	K	L	F OBS	F CALC
-8	2	3	18.11	22.82
-8	5	3	- 12.99	- 14.75
-8	6	3	- 11.18	- 13.56
-8	7	3	16.31	20.28
4	0	4	- 16.86	- 15.28
4	2	4	- 8.23	- 7.30
4	4	4	27.40	31.29
4	6	4	- 14.33	- 11.79
3	0	4	- 7.77	- 6.42
3	1	4	16.69	16.71
3	3	4	30.79	34.00
3	4	4	- 17.50	- 18.18
3	5	4	- 10.59	- 8.13
3	7	4	- 16.98	- 17.86
3	8	4	17.15	15.76
3	9	4	- 10.07	- 9.19
2	0	4	9.84	7.34
2	1	4	20.55	18.41
2	2	4	25.44	27.15
2	4	4	- 37.07	- 38.58
2	5	4	- 15.89	- 18.27
2	6	4	- 14.04	- 12.62
2	7	4	- 7.08	- 7.19
2	8	4	18.59	19.96
2	9	4	17.61	17.67
2	10	4	8.40	9.48
2	11	4	14.62	9.93
1	0	4	- 8.69	- 9.29
1	1	4	- 6.85	- 6.31
1	2	4	21.58	21.58
1	3	4	- 10.19	- 9.75
1	4	4	- 26.24	- 27.41
1	5	4	15.08	15.03
1	6	4	10.01	8.59
1	8	4	20.66	21.80
1	10	4	14.62	12.33
1	11	4	- 17.27	- 18.58

H	K	L	F OBS	F CALC
0	0	4	26.71	23.96
0	1	4	- 13.06	- 13.49
0	2	4	- 13.35	- 14.22
0	3	4	- 27.05	- 29.50
0	4	4	15.65	14.53
0	5	4	9.61	9.22
0	6	4	- 5.58	- 6.31
0	7	4	21.87	25.83
0	11	4	- 31.02	- 28.56
-1	1	4	- 32.29	- 31.75
-1	2	4	- 11.22	- 9.96
-1	4	4	29.87	32.26
-1	7	4	17.90	19.79
-1	8	4	- 34.76	- 31.84
-1	9	4	- 10.82	- 9.30
-1	10	4	- 7.19	- 5.39
-1	11	4	- 12.03	- 9.39
-1	12	4	16.86	16.57
-2	0	4	7.94	10.62
-2	1	4	- 40.46	- 40.85
-2	2	4	- 39.14	- 39.78
-2	3	4	31.48	30.71
-2	4	4	29.24	31.31
-2	5	4	- 12.26	- 13.40
-2	6	4	18.71	20.36
-2	8	4	- 23.71	- 26.95
-2	11	4	14.79	13.88
-3	0	4	46.50	46.14
-3	1	4	55.25	51.36
-3	3	4	16.29	17.81
-3	4	4	- 12.03	- 9.60
-3	6	4	11.57	10.67
-3	7	4	- 34.42	- 35.59
-3	8	4	- 10.94	- 10.29
-3	9	4	11.51	11.31
-3	10	4	12.37	12.25
-3	11	4	15.14	14.40
-4	0	4	12.72	9.55
-4	1	4	11.45	10.42

H	K	L	F OBS	F CALC
-4	4	4	- 15.94	- 18.66
-4	5	4	- 10.42	- 9.71
-4	7	4	- 18.42	- 18.87
-4	8	4	14.56	16.69
-4	9	4	20.26	22.30
-4	10	4	15.60	15.84
-5	0	4	24.81	27.29
-5	2	4	- 13.06	- 13.21
-5	3	4	- 7.02	- 6.90
-5	4	4	- 10.65	- 9.60
-5	5	4	14.62	15.98
-5	6	4	- 16.06	- 18.61
-5	8	4	14.39	14.64
-6	0	4	- 21.01	- 19.33
-6	1	4	- 12.14	- 11.74
-6	2	4	12.20	12.17
-6	3	4	- 17.21	- 17.89
4	1	5	- 23.50	- 26.63
4	2	5	- 10.56	- 9.67
4	3	5	18.91	19.14
4	5	5	15.87	14.99
3	1	5	- 13.38	- 11.59
3	3	5	24.78	26.98
3	4	5	11.89	11.24
3	5	5	- 13.77	- 11.30
3	7	5	10.29	7.85
3	8	5	- 13.38	- 12.94
2	2	5	19.63	20.37
2	4	5	9.35	6.65
2	6	5	- 33.96	- 35.75
2	7	5	15.98	15.13
1	1	5	16.59	17.94
1	2	5	26.60	31.72
1	3	5	- 4.81	- 5.30
1	4	5	- 6.30	- 4.00
1	5	5	- 26.99	- 25.75
1	6	5	- 9.13	- 7.72

H	K	L	F OBS	F CALC
-3	10	5	9.35	9.72
-4	1	5	- 7.36	- 5.88
-4	2	5	27.93	29.73
-4	3	5	- 11.39	- 10.15
-4	4	5	13.72	13.25
-4	5	5	8.63	6.29
-4	6	5	- 31.03	- 31.92
-4	10	5	10.95	11.68
-5	1	5	14.71	16.78
-5	2	5	7.41	10.65
-5	3	5	- 10.12	- 9.33
-5	4	5	8.90	7.22
-5	5	5	- 7.80	- 8.77
-5	6	5	- 14.49	- 14.55
-5	7	5	- 13.27	- 14.50
-6	1	5	12.06	11.44
-6	5	5	- 11.67	- 9.78
4	1	6	- 12.89	- 13.74
3	0	6	- 18.47	- 18.43
3	1	6	- 18.47	- 18.86
3	3	6	- 15.43	- 15.88
3	4	6	25.22	26.94
3	6	6	- 7.71	- 6.67
3	7	6	14.87	14.03
3	8	6	- 6.39	- 6.80
2	0	6	- 28.27	- 31.63
2	1	6	5.48	7.25
2	2	6	8.02	7.24
2	3	6	7.10	6.51
2	4	6	5.68	3.74
2	5	6	7.31	7.20
2	6	6	11.16	10.89
2	7	6	- 8.48	- 7.30
2	8	6	- 6.29	- 6.31
2	9	6	- 13.96	- 12.24
2	10	6	- 14.62	- 16.58
1	0	6	- 14.01	- 12.55

H	K	L	F OBS	F CALC
-3	10	5	9.35	9.72
-4	1	5	- 7.36	- 5.88
-4	2	5	27.93	29.73
-4	3	5	- 11.39	- 10.15
-4	4	5	13.72	13.25
-4	5	5	8.63	6.29
-4	6	5	- 31.03	- 31.92
-4	10	5	10.95	11.68
-5	1	5	14.71	16.78
-5	2	5	7.41	10.65
-5	3	5	- 10.12	- 9.33
-5	4	5	8.90	7.22
-5	5	5	- 7.80	- 8.77
-5	6	5	- 14.49	- 14.55
-5	7	5	- 13.27	- 14.50
-6	1	5	12.06	11.44
-6	5	5	- 11.67	- 9.78
4	1	6	- 12.89	- 13.74
3	0	6	- 18.47	- 18.43
3	1	6	- 18.47	- 18.86
3	3	6	- 15.43	- 15.88
3	4	6	25.22	26.94
3	6	6	- 7.71	- 6.67
3	7	6	14.87	14.03
3	8	6	- 6.39	- 6.80
2	0	6	- 28.27	- 31.63
2	1	6	5.48	7.25
2	2	6	8.02	7.24
2	3	6	7.10	6.51
2	4	6	5.68	3.74
2	5	6	7.31	7.20
2	6	6	11.16	10.89
2	7	6	- 8.48	- 7.30
2	8	6	- 6.29	- 6.31
2	9	6	- 13.96	- 12.24
2	10	6	- 14.62	- 16.58
1	0	6	- 14.01	- 12.55

H	K	L	F OBS	F CALC
1	1	6	27.15	29.49
1	2	6	11.88	9.08
1	3	6	10.15	10.31
1	4	6	- 9.79	- 6.90
1	5	6	- 12.03	- 10.56
1	7	6	- 18.32	- 19.07
1	9	6	12.99	13.63
1	10	6	- 10.56	- 10.08
1	11	6	13.50	11.47
0	0	6	7.00	8.32
0	1	6	17.36	15.63
0	2	6	13.55	13.43
0	3	6	10.10	9.52
0	4	6	- 18.57	- 17.28
0	5	6	- 5.28	- 5.86
0	6	6	- 10.76	- 9.70
0	7	6	- 17.36	- 16.82
0	8	6	17.36	16.53
0	9	6	10.25	8.80
0	10	6	7.82	7.01
0	11	6	9.79	8.92
-1	0	6	26.44	26.31
-1	1	6	- 10.81	- 11.52
-1	2	6	- 9.29	- 8.07
-1	4	6	- 10.96	- 9.58
-1	5	6	- 5.53	- 5.37
-1	7	6	11.82	12.11
-1	8	6	19.28	19.87
-1	11	6	- 8.48	- 7.30
-1	12	6	- 9.39	- 8.99
-2	0	6	4.87	3.36
-2	1	6	- 20.76	- 21.83
-2	2	6	7.51	7.09
-2	3	6	- 8.78	- 8.33
-2	6	6	- 6.65	- 5.32
-2	7	6	21.26	20.90
-2	8	6	- 12.08	- 13.35
-2	9	6	- 8.32	- 7.64
-2	10	6	9.85	10.65

H	K	L	F OBS	F CALC
-2	11	6	- 16.95	- 19.52
-3	0	6	- 15.58	- 13.62
-3	1	6	- 39.69	- 40.56
-3	2	6	- 15.12	- 17.69
-3	3	6	- 6.09	- 7.34
-3	4	6	16.95	16.14
-3	5	6	6.60	6.58
-3	6	6	15.78	15.14
-3	7	6	13.09	12.82
-3	8	6	- 18.07	- 19.67
-3	11	6	- 10.81	- 11.78
-3	12	6	- 7.21	- 7.79
-4	0	6	15.43	16.50
-4	1	6	15.07	17.30
-4	2	6	- 16.09	- 16.78
-4	4	6	14.97	16.81
-4	5	6	12.64	11.96
-4	6	6	9.85	8.31
-4	7	6	- 14.16	- 16.17
-4	8	6	- 16.14	- 16.73
-5	1	6	13.50	15.78
-5	3	6	11.11	12.07
-5	4	6	6.55	6.98
-5	5	6	- 11.52	- 12.52
-5	7	6	- 17.00	- 18.58
-5	9	6	13.91	15.04
-6	0	6	14.36	15.19
-6	3	6	11.52	10.72
-6	6	6	- 8.37	- 9.26
-6	7	6	- 9.03	- 9.18
-6	8	6	9.34	9.41

DEUXIEME THESE

Propositions données par la Faculté :

ANALYSE THERMIQUE
DIFFERENTIELLE

Vu,
Le Doyen :

Bon à imprimer
Le président de Thèse :

Vu et permis d'imprimer
Bordeaux Mai 1969
Le Recteur de l'université :
J. BABIN